

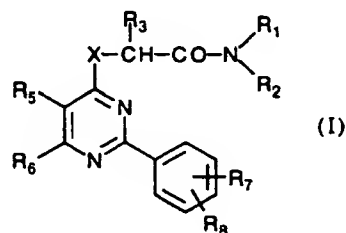


DN

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 239/34, 239/42, A61K 31/505</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO96/32383 (43) 国際公開日 1996年10月17日(17.10.96)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00977 (22) 国際出願日 1996年4月10日(10.04.96) (30) 優先権データ 特願平7/113937 1995年4月13日(13.04.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大日本製薬株式会社 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 村田晃哉(MURATA, Teruya)[JP/JP] 〒595 大阪府泉大津市なぎさ町3番1-1009 Osaka, (JP) 日野克彦(HINO, Katsuhiko)[JP/JP] 〒636 奈良県生駒郡三郷町城山台3丁目8番11号 Nara, (JP) 古川 清(FURUKAWA, Kiyoshi)[JP/JP] 〒520-05 滋賀県滋賀郡志賀町小野水明2丁目12番4号 Shiga, (JP) 岡 真(OKA, Makoto)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市高田町17番26号 Osaka, (JP)</p>		<p>伊藤真里(ITO, Mani)[JP/JP] 〒565 大阪府吹田市津雲台5丁目7番12号 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 青山 稔, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特 許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title : ACETAMIDE DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME</p>		
<p>(54) 発明の名称 酢酸アミド誘導体、その製法及びそれを含有する医薬組成物</p>		
<div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>Acetamide derivatives represented by general formula (I) and physiologically acceptable acid-addition salts thereof, wherein X represents -O- or -NR₄; R₁ represents H, lower alkyl, lower alkenyl or cycloalkyl(lower)alkyl; R₂ represents lower alkyl, cycloalkyl, optionally substituted phenyl, etc.; R₃ represents H, lower alkyl or hydroxy(lower)alkyl; R₄ represents H, lower alkyl, etc.; R₅ represents H, lower alkyl, lower alkenyl, hydroxy(lower)alkyl, etc.; R₆ represents H, lower alkyl, CF₃ or optionally substituted phenyl, or R₅ and R₆ together form -(CH₂)_n; R₇ represents H, halogeno, lower alkyl, lower alkoxy, CF₃, OH, NH₂, etc.; and R₈ represents H, halogeno, lower alkyl or lower alkoxy. The compounds act selectively on the peripheral BZ_{2/3} receptor and exhibit excellent pharmacological effects, which makes them useful as a remedy and preventive for central diseases, for example, diseases associated with anxiety, depression and epilepsy, etc.</p>		

(57) 要約

下記式 (I)



〔式中、Xは-O-又は-NR₄-、R₁はH、低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル（低級）アルキル、R₂は低級アルキル、シクロアルキル、非置換もしくは置換フェニル等、R₃はH、低級アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキル、R₄はH、低級アルキル等、R₅はH、低級アルキル、低級アルケニル、ヒドロキシ（低級）アルキル等、R₆はH、低級アルキル、CF₃、非置換もしくは置換フェニル、或いはR₅及びR₆は-(CH₂)_n-を形成、R₇はH、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、CF₃、OH、NH₂等、R₈はH、ハロゲン、低級アルキル又は低級アルコキシ〕で表される酢酸アミド誘導体及びその生理的に許容される酸付加塩。本化合物は、末梢型BZω₃受容体に選択的に作用し、優れた薬理作用を示すので、不安関連疾患、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患等の治療薬及び予防薬として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MX	メキシコ	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	TT	トリニダード・トバゴ
CJ	コート・ジボアール	KE	ケニア	NL	オランダ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UG	ウガンダ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KR	大韓民国			UZ	ウズベキスタン
CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン			VN	ヴェトナム

- 1 -

明 細 書

酢酸アミド誘導体、その製法及びそれを含有する医薬組成物

5 技術分野

本発明は、末梢型ベンゾジアゼピン受容体に選択的に作用する新規な酢酸アミド誘導体、更に詳しくは2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ部分又は2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ部分を有する酢酸アミド誘導体、その製造方法及びそれを含有する医薬組成物に関する。

10 背景技術

ヒトを含む哺乳類の中樞神経系には、3つのベンゾジアゼピン（以下、「BZ」と略記することもある）認識部位があり、それぞれ「中枢型（ ω_1 , ω_2 ）」及び「末梢型（ ω_3 ）」ベンゾジアゼピン受容体と称されている（以下、それぞれ「BZ ω_1 受容体」、「BZ ω_2 受容体」及び「BZ ω_3 受容体」と称することもある）。このうち末梢型BZ受容体は、末梢の組織や器官では偏在的な分布（腎臓、肝臓、心臓等）を示し、特に、副腎や睾丸等の内分泌系臓器や肥満細胞、リンパ球、マクロファージ、血小板等の生体炎症免疫機構に深く関わる細胞に高密度に存在することから、最近、その生理的役割への関心が高まっている。一方、脳ではグリア細胞のミトコンドリア膜に多く存在し、コレステロールのミトコンドリア膜内への取り込みに関与し、プレグネノロンを経てニューロステロイドと称されるアロプレグナノロンやアロテトラヒドロデオキシコルチコステロン（THDOC）等への生合成経路に影響を与えていると考えられている。従って、末梢型BZ受容体を刺激すると、脳内でのニューロステロイドの生成が促進され、γ-アミノ酪酸A受容体（以下、「GABA_A受容体」と略記することもある）に存在するニューロステロイドに特異な認識部位への結合機構を介してCl⁻イオン

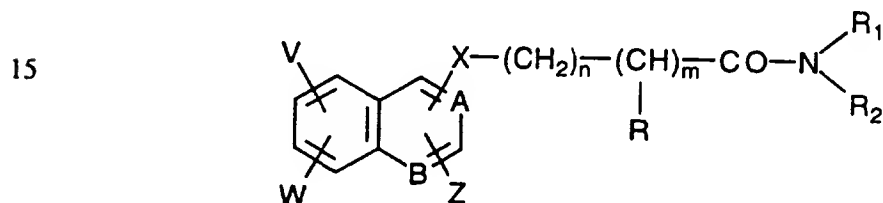
- 2 -

チャンネル開口過程に影響を与えられている [Romeo, E. ら, J. Pharmacol. Exp. Ther., 262, 971-978 (1992)参照]。

5 非B Z骨格を有し、末梢型B Z受容体に対して選択的に親和性を示す化合物は、特開昭58-201756号公報 (=EP-A-94271) で報告されて以来、種々の化合物が特許出願等の多くの文献に相当数報告されている。しかし、医薬品として実用化されている化合物はない。

非B Z骨格を有し、末梢型B Z受容体に対して選択的親和性を示す化合物としては、上記の他に例えば、特開昭62-5946号公報及び特開平2-32058号公報に記載されている化合物が知られている。

10 特開昭62-5946号公報 (=EP-A-205375, USP4788199) には、下記式で表されるアミド類が末梢型B Z受容体類と結合し、抗不安剤、鎮痙剤及び抗狭心症剤、並びに免疫欠損症状の治療薬として有用であると記載されている。



[式中、Aは窒素原子又は=CH-を示し、
Bは窒素原子又は=CH-を示し、
20 V及びWは、同一であってもまたは異なってもよく、水素、ハロゲン、それぞれ炭素数が1～3のアルキルもしくはアルコキシ等であり、ZはBに関してオルトまたはパラ位置で結合されており、そしてフェニル、チエニル、ピリジルを示すか、またはハロゲン、それぞれ炭素数が1～4のアルキルおよびアルコキシ、トリフルオロメチル並びにニトロから選択される1個もしくは2個の置換基
25 により置換されたフェニルを示し、

- 3 -

鎖-X-(CH₂)_n-(CHR)_m-CONR₁R₂はBに関してオルトまたはパラ位置で結合されており、

Rは水素または炭素数が1～3のアルキルを示し、

- 5 R₁およびR₂は、同一であってもまたは異なっているとしてもよく、それぞれ炭素数が1～6の線状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数が3～6のシクロアルキル、フェニル、それぞれアルキル基の炭素数が1～3でありそしてシクロアルキルの炭素数が3～6であるフェニルアルキルもしくはシクロアルキルアルキル、または二重結合が窒素原子に関して1, 2-位置に置かれていない炭素数が3～6アルケニルを示し、

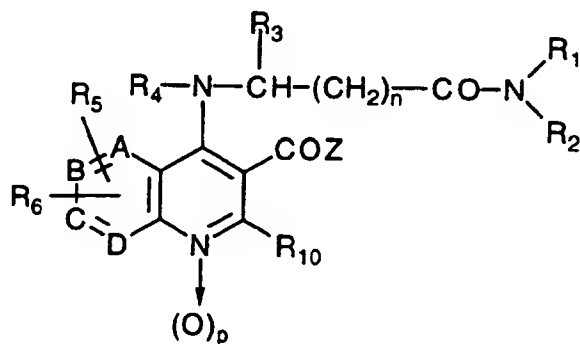
- 10 R₁およびR₂は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンまたはチオモルホリン環を形成することもでき、
Xは-CHR₃-, -NR₄-, -SO-, -SO₂-, 酸素または硫黄を示し、
R₃は水素原子または炭素数が1～3のアルキルを示し、
R₄は炭素数が1～3のアルキルを示し、

- 15 mは0または1であり、そして
nは0、1または2であり、
但し条件として、Xが-SO-, -SO₂-または-NR₄-を示す時には、m+nの合計は少なくとも1に等しく、そしてAおよびBがそれぞれ窒素原子を示しそしてZがBに関してパラ位置にある時には、Xは-CHR₃-ではなく、そして
20 て、Aが=CH-を示し、Bが窒素を示し、ZがBに関してオルト位置にあり、
Xが酸素を示し、そしてRが水素を示す時には、m+nの合計は1以外であり、
しかも2-フェニル-4-キノリル-N, N-ジメチルカルバメートを除外する。]

特開平2-32058号公報 (=EP-A-346208, USP-5026

- 4 -

711) には、下記式で表される 4-アミノ-3-カルボキシキノリン類がインビトロおよびインビボで末梢型 B₂ 受容体に対し親和性を有し、ヒトの心臓血管疾患の防止および治療、または抗アレルギー薬として、および感染症状の予防もしくは治療、または不安症状の治療に使用できると記載されている。



〔式中、R₁ および R₂ はそれぞれ水素、C₁ - C₆ のアルキル、もしくは C₂ - C₆ のアルケニル、フェニルもしくはベンジルから選ばれるか、または R₁ および R₂ は、それらが結合している窒素原子とともに、C₄ - C₈ の飽和異項環を形成し、

R₃ は水素、C₁ - C₆ のアルキル、フェニルまたは C₇ - C₉ のフェニルアルキルから選ばれ、

R₄ は水素、または C₁ - C₄ のアルキルから選ばれ、R₅ および R₆ は、それぞれ、水素もしくはハロゲン、C₁ - C₃ のアルキルもしくはアルコキシ、ニトロもしくはトリフルオロメチルから選ばれるか、または一体となりメチレンジオキシ基を形成し、

Z は OR₇ [式中 R₇ は水素または C₁ - C₆ のアルキルから選ばれる] ; NR₈ R₉

〔式中、R₈ および R₉ はそれぞれ、水素、C₁ - C₄ のアルキル、フェニルもしくはベンジルから選ばれる] ; C₁ - C₄ のアルキル ; ベンジル ; 異項原子を有し、または有さない C₄ - C₆ のアリールである。

- 5 -

R_{10} は水素、 C_1-C_4 のアルキルまたはフェニル（ただし、 Z がベンジルまたはアリールでないとき、 R_3 はHでない。フェニル基およびベンジル基はハロゲン、 C_1-C_3 のアルコキシ、アルキルもしくはチオアルキル、ニトロ、トリフルオロメチルもしくはヒドロキシで置換されていてもよく、ここでアルキルおよびアルコキシは直鎖、分枝、環状である）。

n は0、1、または2、 p は0または1、および記号A、B、C、Dの1個はNであり、その他はCH、またはA、B、C、DがそれぞれCHを表す。]

一方、2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ部分を有する酢酸アミド誘導体はいくつか知られている。例えば、米国特許第3631036号明細書には、2-（5-シアノ-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ）アセトアミドに代表される化合物が5-アミノ-2,6-ジ置換-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン類の合成中間体として、また、米国特許第3631045号明細書には2-（5-シアノ-6-メチルアミノ-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ）アセトアミドに代表される化合物が4,5-ジアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン類の合成中間体として記載されているだけであり、それらの化合物の薬理作用については全く報告されていない。

また、Pharmazie, 43, 537-538 (1988)には、2-（5-アセチル-6-メチル-2-フェニル-4-ピリミジニルチオ）-N-（4-クロロフェニル）アセトアミド及び2-（5-アセチル-6-メチル-2-フェニル-4-ピリミジニルチオ）-N-（4-メチルフェニル）アセトアミドに代表されるいくつかの化合物が、チエノ[2,3-d]ピリミジン誘導体の合成中間体として記載されている。該文献には、さらに、2-（5-アセチル-6-メチル-2-フェニル-4-ピリミジニルチオ）-N-（4-クロロフェニル）アセトアミドは*Bacillus subtilis*に対して抗菌作用を示すと記載されている。

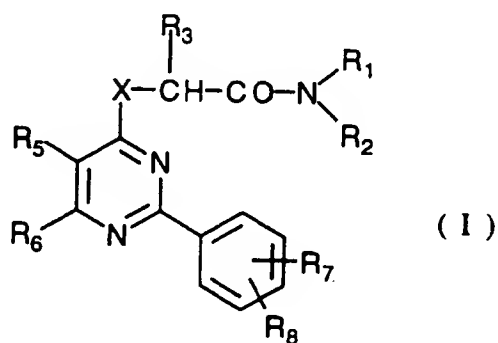
- 6 -

発明の開示

本発明者らは、BZ ω ₃受容体に選択的かつ強力に作用する化合物を得るべく鋭意研究を重ねた結果、後記式 (I) で表される酢酸アミド誘導体がこの目的に合致することを見出し、本発明を完成した。

- 5 本発明は、BZ ω ₃受容体に選択的かつ強力に作用する新規な酢酸アミド誘導体、更に詳しくは2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ部分又は2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ部分を有する酢酸アミド誘導体を提供することを目的とする。殊に本発明は、抗不安作用を有する有用な化合物、及び免疫疾患の治療に有用な化合物を提供することを目的とする。また、本発明は、該化合物の製造方法を提供することを目的とする。さらに、本発明は、該化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。これらの目的及び他の目的及び利点は、当業者にとって以下に示す記載から明らかであろう。
- 10

- 本発明によれば、下記式 (I) で表される酢酸アミド誘導体及びその生理的に許容される酸付加塩（以下、「本発明の化合物」と称することもある）、その製造方法、並びにそれを含有する医薬組成物が提供される。
- 15



〔式中、Xは-O-又は-NR₄-を意味し、

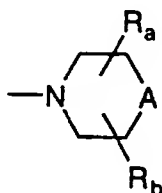
R₁は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はシクロアルキル（低級）アルキル基を意味し、

- 25 R₂は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基又は非

- 7 -

置換もしくは置換フェニル（低級）アルキル基を意味するか、或いは R_1 及び R_2 は隣接する窒素原子と一緒に下記式で表される基を形成し、

5



(式中、Aは単結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 又は $-NH-$ を意味し、 R_a 及び R_b は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を意味するか、或いはAが単結合で、 R_a 及び R_b がそれぞれ2位及び3位に位置するとき、2位及び3位の炭素原子と R_a 及び R_b が一緒になってフェニル環を形成してもよい。)

10

R_3 は水素原子、低級アルキル基又はヒドロキシ（低級）アルキル基を意味し、 R_4 は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、或いは R_3 及び R_4 はそれらが結合する炭素原子及び窒素原子と一緒にピロリジン、ピペリジン又は2, 3-ジヒドロ-1H-インドール環を形成し、

15

R_5 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ヒドロキシ（低級）アルキル基、非置換もしくは置換ベンジルオキシ（低級）アルキル基、アシルオキシ（低級）アルキル基、低級アルコキシ（低級）アルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、アミノ（低級）アルキル基、ニトロ基、カルバモイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基、カルボキシ（低級）アルキル基又は保護されたカルボキシ（低級）アルキル基を意味し、

20

R_6 は水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基又は非置換もしくは置換フェニル基を意味するか、或いは R_5 及び R_6 は一緒になって $-(CH_2)_n-$ （ここ

- 8 -

において、 n は3, 4, 5又は6を意味する)を形成し、

R_7 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、シアノ基又はニトロ基を意味し、

- 5 R_8 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。]

式 (I) で表される化合物の生理的に許容される酸付加塩とは、酸付加塩を形成し得るに十分な塩基度を有する場合の式 (I) の化合物の生理的に許容される酸付加塩を意味し、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩及びマレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

10 式 (I) で表される化合物及びその酸付加塩は水和物及び／又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物及び溶媒和物も本発明の化合物に含まれる。

- 15 式 (I) の化合物は、場合により1個以上の不斉炭素原子を有し、また幾何異性を生ずることがある。従って、式 (I) の化合物は、場合により2種以上の立体異性体の形で存在し得る。これらの立体異性体、その混合物及びラセミ体は本発明の化合物に含まれる。

本明細書における用語を以下に説明する。

- 20 低級アルキル基及び低級アルコキシ基は、特に断らない限り炭素原子数1～6のものを意味し、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよい。「低級アルキル基」の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルが挙げられる。 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 の低級アルキル基としては炭素原子数1～4のものが好ましい。「低級アルコキシ
- 25 基」の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシが挙げられ

- 9 -

る。「低級アルケニル基」とは、1-2位間以外に二重結合を1個有する炭素原子数3-6のものを意味し、例えばアリル、2-ブテニルが挙げられる。「シクロアルキル基」とは炭素原子数3-8のものを意味し、具体例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。「シクロアルキル（低級）アルキル基」とは、上記

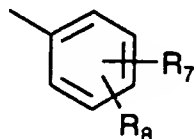
5 「シクロアルキル基」が置換している炭素原子数1-4のアルキル基を意味し、例えばシクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルが挙げられる。「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

「非置換もしくは置換フェニル基」とは、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、トリフルオロメチル、アミノ、モノもしくはジ($C_1 \sim C_3$)

10 アルキルアミノ、シアノ及びニトロから選ばれる1個又は2個で置換されているもよいフェニル基を意味し、例えばフェニル；2-, 3-又は4-クロロフェニル；2-, 3-又は4-ブロモフェニル；2-, 3-又は4-フルオロフェニル；2, 4-ジクロロフェニル；2, 4-ジブロモフェニル；2, 4-ジフルオ

15 ロフェニル；2-, 3-又は4-メチルフェニル；2-, 3-又は4-メトキシフェニル；2-, 3-又は4-トリフルオロメチルフェニル；2-, 3-又は4-アミノフェニル；2-, 3-又は4-メチルアミノフェニル；2-, 3-又は4-ジメチルアミノフェニル；2-, 3-又は4-シアノフェニル；2-, 3-又は4-ニトロフェニルが挙げられる。

20 下記式：



で表される基の具体例としては、上記「非置換もしくは置換フェニル基」の具体

25 例として列挙したものが含まれるが、好適な具体例としては、フェニル、4-又

- 10 -

は3-クロロフェニル、4-又は3-ブロモフェニル、4-又は3-フルオロフェニル、4-メトキシフェニルを挙げることができる。「非置換もしくは置換フェニル（低級）アルキル基」とは、上述の「非置換もしくは置換フェニル基」で置換されている炭素原子数1～4のアルキル基を意味し、例えばベンジル；2-
5 1-, 3-又は4-クロロベンジル；4-ブロモベンジル；3-又は4-フルオロベンジル；4-メチルベンジル；4-メトキシベンジル；フェネチル；2-（4-クロロフェニル）エチルが挙げられる。

「ヒドロキシ（低級）アルキル基」とは、ヒドロキシ基で置換された炭素原子数1～4のアルキル基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピルが挙げられる。「非置換もしくは置換ベンジルオキシ（低級）アルキル基」とは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選ばれる1個又は2個でフェニル部分が置換されていてもよいベンジルオキシ基で置換された低級アルキル基を意味し、例えばベンジルオキシメチル；2-, 3-又は4-クロロベンジルオキシメチル；3-ブロモベンジルオキシメチル；4-フルオロベンジルオキシメチル；2-, 4-又は3-, 4-ジクロロベンジルオキシメチル；4-メチルベンジルオキシメチル；2-, 3-又は4-メトキシベンジルオキシメチル；2-ベンジルオキシエチルが挙げられる。「アシル基」とは、炭素原子数2～4のアルカノイル基又はハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_3$ アルコキシで置換されていてもよいベンゾイル基を意味
15 20 し、例えばアセチル；プロピオニル；ベンゾイル；2-, 3-又は4-クロロベンゾイル；2-, 3-又は4-ブロモベンゾイル；2-, 3-又は4-フルオロベンゾイル；4-メチルベンゾイル；4-メトキシベンゾイルが挙げられる。

「アシルオキシ（低級）アルキル基」とは、上記「アシル基」から導かれるアシルオキシ基で置換された低級アルキル基を意味し、例えばアセトキシメチル；ベンゾイルオキシメチル；4-クロロベンゾイルオキシメチル；3-ブロモベンゾ
25

- 11 -

イルオキシメチル；4-フルオロベンゾイルオキシメチル；2-メチルベンゾイルオキシメチル；4-メトキシベンゾイルオキシメチルが挙げられる。「低級アルコキシ（低級）アルキル基」とは、炭素原子数1～4のアルコキシで置換された炭素原子1～4のアルキル基を意味し、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピルが挙げられる。

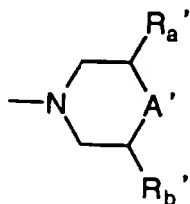
「モノもしくはジ低級アルキルアミノ基」とは、炭素原子数1～4のアルキル基が1個又は2個置換しているアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルメチルアミノが挙げられる。「アシルアミノ基」とは、上述の「アシル基」で置換されたアミノ基を意味し、例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、4-クロロベンゾイルアミノ、4-フルオロベンゾイルアミノが挙げられる。「アミノ（低級）アルキル基」とは、アミノ基で置換された炭素原子数1～4のアルキル基を意味し、例えばアミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピルが挙げられる。「モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基」とは、炭素原子数1～4のアルキル基1個又は2個で置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイルが挙げられる。「保護されたカルボキシル基」とは、加水分解又は加水素分解により脱離し得る保護基、例えばC₁～C₄アルキル基又はハロゲン、C₁～C₃アルキル及びC₁～C₃アルコキシから選ばれる1個又は2個で置換されていてもよいベンジル基で保護されたカルボキシル基を意味し、具体例としてはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、4-クロロベンジルオキシカルボニル、4-フルオロベンジルオキシカルボニル、4-メチルベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニルが挙げられるが、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル

- 12 -

ルが好ましい。「保護されたカルボキシ（低級）アルキル基」とは、上記「保護されたカルボキシル基」で置換された炭素原子数 1～4 のアルキル基を意味し、例えばメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、ベンジルオキシカルボニルメチル、2-エトキシカルボニルエチルが挙げられる。

- 5 本発明の化合物のうちで好適なものは、式 (I) において R_1 および R_2 が同一または異なってそれぞれ低級アルキル基であるか、 R_1 が低級アルキル基、低級アルケニル基またはシクロアルキル（低級）アルキル基であって、 R_2 が非置換もしくは置換フェニル基であるか、或いは R_1 及び R_2 が隣接する窒素原子と一緒に becoming 下記式：

10



- (式中、 A' は $-CH_2-$ 又は $-O-$ を意味し、 R_a' 及び R_b' は同一又は異なって低級アルキル基を意味する)
- 15 で表される基を形成し、 R_5 が水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ（低級）アルキル基、ハロゲン原子、アミノ基、アシルアミノ基、ニトロ基または保護されたカルボキシル基であり、 X 、 R_3 、 R_6 、 R_7 及び R_8 が前掲に同じものである化合物及びその生理的に許容される酸付加塩である。

- 20 本発明の化合物のうちで更に好適なものは、式 (I) において R_1 及び R_2 が同一または異なって、それぞれメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基であるか、或いは R_1 がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、アリル基またはシクロプロピルメチル基で、 R_2 がフェニル基又はハロゲンもしくはメトキシで置換されたフェニル基であり、 R_3 が水素原子で

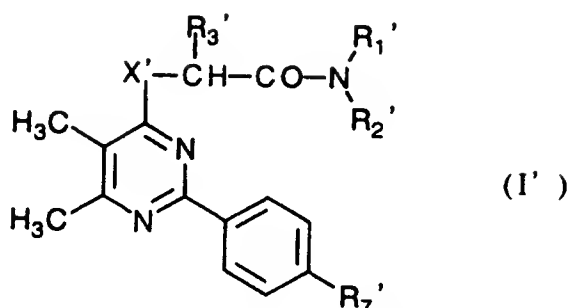
- 13 -

あり、 R_5 が水素原子、メチル基、エチル基又はヒドロキシメチル基であつて、 R_6 がメチル基又はフェニル基であるか、或いは R_5 及び R_6 が一緒になって $-(CH_2)_4-$ を形成し、 R_7 が水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基又はニトロ基であり、 R_8 が水素原子であり、 X 及び R_4 が前掲に同じものである化合物及びその生理的に許容される酸付加塩である。

一層好適な化合物は、式 (I) において X が $-O-$ 又は $-NR_4'$ であり、 R_1 及び R_2 が同一又は異なつてエチル基、プロピル基又はブチル基であるか、或いは R_1 がメチル基、エチル基、プロピル基、アリル基またはシクロプロピルメチル基で、 R_2 がフェニル基、ハロゲノフェニル基又はメトキシフェニル基であり、 R_3 が水素原子で、 R_4' が水素原子、メチル基又はエチル基であるか、或いは R_3 及び R_4' がそれらが結合する炭素原子及び窒素原子と一緒に π ロリジン又は2, 3-ジヒドロ-1H-インドール環を形成し、 R_7 が水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基又はニトロ基であり、 R_8 が水素原子であり、 R_5 及び R_6 が直前に述べたものと同じである化合物及びその生理的に許容される酸付加塩である。

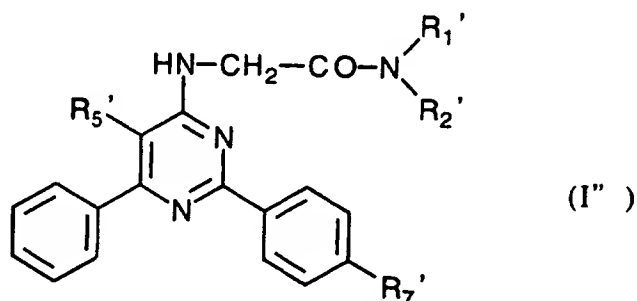
特に好適な化合物としては、下記式 (I') 又は (I'') で表される酢酸アミド誘導体及びその生理的に許容される酸付加塩が挙げられる。

- 14 -



(式中、X' は-O-又は-NR₄'-を意味し、R₁' 及びR₂' は共にエチル基又はプロピル基を意味するか、或いはR₁' はメチル基、エチル基、プロピル基、アリル基またはシクロプロピルメチル基を、R₂' はフェニル基又は4-ハロゲンフェニル基又は4-メトキシフェニル基を意味し、R₃' は水素原子を意味し、R₄' は水素原子、メチル基またはエチル基を意味し、R₇' は水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基又はニトロ基を意味する。)

さらに、上記化合物 (I') において、X' が-O-である化合物およびX' が-NH-である化合物が特に好ましい。



(式中、R₅' は水素原子、メチル基又はエチル基を意味し、R₁'、R₂'、R₇' は前掲に同じものを意味する。)

特に好適な化合物の具体例としては、例えば次の化合物及びその生理的に許容される酸付加塩が挙げられる。

2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ]-N,N-ジプロピルアセトアミド、

- 15 -

2-〔2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ〕-N, N-ジエチルアセトアミド、

2-〔2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ〕-N-メチル-N-フェニルアセトアミド、

5 N-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)アセトアミド、

2-〔2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ〕-N-(4-フルオロフェニル)-N-メチルアセトアミド、

10 2-〔2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ〕-N-(4-メトキシフェニル)-N-メチルアセトアミド、

2-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)-N-フェニル-N-プロピルアセトアミド、

2-〔2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ〕-N-エチル-N-フェニルアセトアミド、

15 2-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ)-N, N-ジプロピルアセトアミド、

2-(2, 6-ジフェニル-4-ピリミジニルアミノ)-N, N-ジプロピルアセトアミド、

20 2-〔5, 6-ジメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ピリミジニルアミノ〕-N, N-ジプロピルアセトアミド、

2-〔2-(4-アミノフェニル)-5, 6-ジメチル-4-ピリミジニルオキシ〕-N-エチル-N-フェニルアセトアミド、

N-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ)アセトアミド、及び

25 2-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ)-N-

- 16 -

フェニル-N-プロピルアセトアミド。

本発明に含まれる化合物の具体例として、後記実施例の化合物に加えて下記表 1～4 で表される化合物及びその生理的に許容される酸付加塩が挙げられる。

5 なお、本明細書の表 1～4 並びに後記参考例及び実施例において記載の簡略化のために、次のような略号を用いることもある。

Ac : アセチル基

Me : メチル基


Et : エチル基

Pr : プロピル基

10 i-Pr : イソプロピル基

Bu : ブチル基

i-Bu : イソブチル基

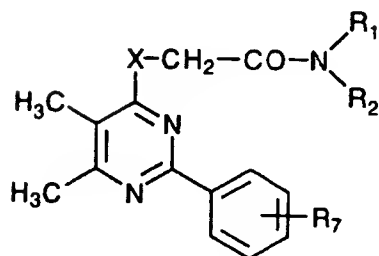
CH₂— : シクロプロピルメチル基

Ph : フェニル基

15 従って、例えば Ph-4-Cl は 4-クロロフェニル基、Ph-4-F は 4-フルオロフェニル基を表す。

- 17 -

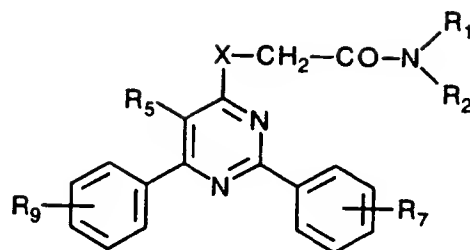
表 1



R ₁	R ₂	R ₇	X	R ₁	R ₂	R ₇	X
Me	Ph-2-F	H	NH	Bu	Bu	4-OMe	NH
Me	Ph-2-Br	H	NH	Me	Ph-3-F	4-OMe	NH
				Et	Ph-4-F	4-OMe	NH
i-Pr	i-Pr	4-Cl	NH	Pr	Pr	4-OH	NH
Me	Ph-2-Cl	4-Cl	NH	Me	Ph	4-NH ₂	NH
Me	Ph-3-F	4-Cl	NH				
Et	Ph-4-Cl	4-Cl	NH	Bu	Bu	H	NMe
Et	Ph-4-F	4-Cl	NH	Me	Ph-4-Cl	4-F	NMe
				Me	Ph-4-F	4-Cl	NMe
Pr	Pr	2-Br	NH				
Pr	Pr	4-Br	NH	Pr	Pr	H	NEt
Bu	Bu	4-Br	NH	Pr	Pr	4-F	NEt
Me	Ph	4-Br	NH	Me	Ph	4-Cl	NPr
Me	Ph	4-Br	NH				
Et	Ph-4-Cl	4-Br	NH	Pr	Pr	4-NH ₂	O
				i-Pr	i-Pr	4-Cl	O
Pr	Pr	3-F	NH	Bu	Bu	4-Cl	O
Me	Ph	2-F	NH				
Me	Ph-2-Cl	4-F	NH	Me	Ph	4-NH ₂	O
Me	Ph-3-Cl	4-F	NH	Me	Ph-4-Cl	3-F	O
Me	Ph-2-F	4-F	NH	Me	Ph-2-F	4-Cl	O
Et	Ph-4-F	4-F	NH	Et	Ph-4-Cl	H	O
				Et	Ph-4-Cl	4-F	O
				Et	Ph-4-F	4-Cl	O

- 18 -

表 2



5

R ₁	R ₂	R ₅	R ₉	R ₇	X
Et	Et	H	H	4-Cl	NH
Pr	Pr	H	H	4-F	NH
Pr	Pr	H	H	2-F	NH
i-Pr	i-Pr	H	H	H	NH
Bu	Bu	H	H	H	NH
Bu	Bu	H	H	4-F	NH
Me	Ph	H	H	4-F	NH
Me	Ph	H	H	3-Cl	NH
Me	Ph-4-Cl	H	H	4-Cl	NH
Me	Ph-2-Cl	H	H	4-F	NH
Me	Ph-4-F	H	H	4-Cl	NH
Me	Ph-2-F	H	H	4-F	NH
Et	Ph	H	H	4-Cl	NH
Et	Ph-4-Cl	H	H	H	NH
Pr	Pr	Me	H	4-F	NH
i-Pr	i-Pr	Me	H	4-Cl	NH
Bu	Bu	Me	H	4-F	NH
Me	Ph	Me	H	4-Cl	NH
Me	Ph-4-Cl	Me	H	H	NH
Me	Ph-4-Cl	Me	H	4-F	NH
Me	Ph-4-F	Me	H	4-Cl	NH
Et	Ph	Me	H	H	NH
Et	Ph	Me	H	4-Cl	NH

表 2 の続き

R ₁	R ₂	R ₅	R ₉	R ₇	X
Pr	Pr	H	4-Cl	4-F	NH
Bu	Bu	H	4-NO ₂	4-F	NH
Me	Ph-4-Cl	H	2-Me	H	NH
Pr	Pr	Me	4-Cl	4-F	NH
Bu	Bu	Me	4-NO ₂	4-F	NH
Me	Ph-4-Cl	Me	2-Me	H	NH
Et	Et	H	H	3-Cl	O
Pr	Pr	H	H	4-Cl	O
i-Pr	i-Pr	H	H	4-F	O
Bu	Bu	H	H	4-Cl	O
Me	Ph	H	H	4-Cl	O
Me	Ph-4-Cl	H	H	4-F	O
Et	Ph	H	H	2-Cl	O
Et	Ph-4-Cl	H	H	H	O
Et	Et	Me	H	4-Cl	O
Pr	Pr	Me	H	H	O
Pr	Pr	Me	H	4-Cl	O
i-Pr	i-Pr	Me	H	3-F	O
Bu	Bu	Me	H	2-Cl	O
Me	Ph-4-Cl	Me	H	4-F	O
Et	Ph	Me	H	4-Cl	O
Et	Ph-4-Cl	Me	H	H	O
Pr	Pr	H	4-Cl	H	O
Me	Ph-4-Cl	H	4-NO ₂	4-F	O
Pr	Pr	Me	4-F	4-Cl	O
Me	Ph	Me	4-OMe	4-F	O

- 20 -

表 3

R ₁	R ₂	n	R ₇	X
Pr	Pr	3	4-Cl	NH
Pr	Pr	5	2-F	NH
Pr	Pr	3	4-F	O
Pr	Pr	5	H	O
Me	Ph	3	H	NH
Me	Ph	5	4-F	NH
Me	Ph-4-Cl	6	4-Cl	NH
Me	Ph-4-Cl	3	4-F	O
Me	Ph-4-F	5	H	O
Me	Ph-4-F	6	4-Cl	O

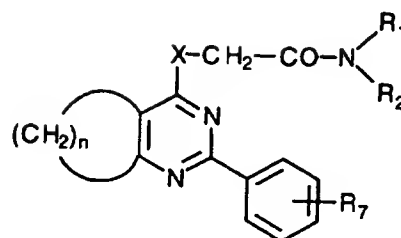
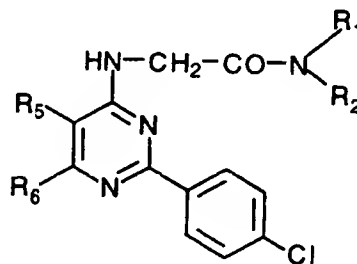


表 4

R ₁	R ₂	R ₅	R ₆	R ₁	R ₂	R ₅	R ₆
Me	Ph	-CH ₂ CH ₂ OH	H	Pr	Pr	Pr	Me
Pr	Pr	-CH ₂ OCH ₂ Ph	H	Pr	Pr	-CH ₂ OH	Me
Pr	Pr	-CH ₂ OAc	H	Pr	Pr	-CH ₂ CH=CH ₂	Me
Pr	Pr	-CH ₂ OCOPh	H	Me	Ph	Me	Et
Me	Ph	-CH ₂ OMe	H	Me	Ph	Et	Et
Me	Ph	-NHMe	H	Me	Ph	Pr	Pr
Me	Ph	-NEt ₂	H	Me	Ph	Me	CF ₃
Me	Ph	-CH ₂ NH ₂	H				
Me	Ph	-CONH ₂	H				
Pr	Pr	-CONHMe	H				
Pr	Pr	-CONEt ₂	H				
Me	Ph	-COOH	H				
Me	Ph	-COOEt	H				
Me	Ph	-COOCH ₂ Ph	H				
Pr	Pr	-CH ₂ COOH	H				
Pr	Pr	-CH ₂ COOEt	H				

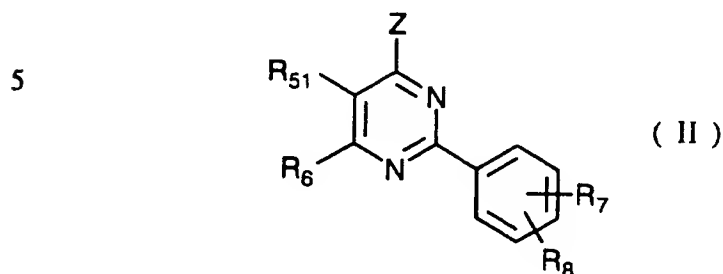


- 21 -

本発明の化合物は、例えば以下の方法により製造することができる。

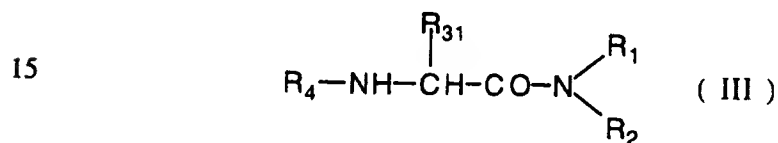
製法 (a)

式 (I) において、X が $-NR_4-$ である化合物は、下記式 (II)



〔式中、Z は脱離原子又は脱離基を意味し、 R_{51} はヒドロキシ (低級) アルキル
10 基、アミノ基、アミノ (低級) アルキル基、カルボキシル基及びカルボキシ (低級) アルキル基が保護された形に置き換わることを除いて前掲 R_5 で定義したものと
同じものを意味し、 R_6 、 R_7 及び R_8 は前掲に同じものを意味する〕

で表される化合物と下記式 (III)



〔式中、 R_{31} は水素原子、低級アルキル基又は保護されたヒドロキシ (低級) アルキル基を意味し、 R_1 、 R_2 及び R_4 は前掲に同じものを意味する〕

20 で表される化合物とを反応させ、必要に応じて生成物の保護基を脱離させることにより製造することができる。

式(II)において Z で表される脱離原子又は脱離基とは、反応条件下に式(III)の化合物の NH 部分の水素原子と共に HZ の形で脱離し得る原子又は基を意味し、例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子、メタンスルホニルオキシのような低級アルキルスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシのよ

うなトリハロゲンメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。

上記式 (II) 及び式 (III) の R_{31} 及び R_{51} で示される保護されたヒドロキシ基とは、加水素分解により脱離し得る保護基で保護されたヒドロキシ基を意味し、例えばベンジルオキシ、4-クロロベンジルオキシ、3-ブロモベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-メチルベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシが挙げられる。式 (II) において R_{51} で示される保護されたアミノ基又はアミノ部分とは、加水素分解により脱離し得る保護基で保護されたアミノ基又はアミノ部分を意味し、例えばベンジルオキシカルボニルアミノ、3-もしくは4-クロロベンジルオキシカルボニルアミノ、4-ブロモベンジルオキシカルボニルアミノ、4-フルオロベンジルオキシカルボニルアミノ、4-メチルベンジルオキシカルボニルアミノ、4-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノが挙げられる。式 (II) において R_{51} で示される保護されたカルボキシル基又はカルボキシ部分とは、加水分解又は加水素分解により脱離し得る保護基で保護されたカルボキシル基又はカルボキシ部分を意味し、具体例としては前記用語の説明部分で詳述したものが挙げられる。

式(II)で表される化合物と式(III)で表される化合物との反応は、常圧又は加圧下に、溶媒の不存在下又は適当な溶媒中で行われる。

溶媒の具体例としては、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンのようなケトン類、ジオキサン、ジグリムのようなエーテル類、エタノール、イソプロパノール、ブタノールのようなアルコール類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられる。本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、炭酸水素ナトリウ

ム、炭酸水素カリウムのような炭酸水素アルカリ、トリエチルアミンのような第三アミンが挙げられるが、式(III)化合物の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約40～約200℃で、好ましくは約100℃～約170℃である。

- 5 生成物中の R_{31} 及び／又は R_{51} が保護基を有する場合には、加水素分解及び／又は加水分解により脱保護を行うことができる。

本加水素分解は常法に従って行うことができ、例えば適当な溶媒中でパラジウム炭素、ラネーニッケル等の触媒の存在下、水素と反応させることにより行われる。溶媒としては、例えばエタノール、メタノールのようなアルコール類、水、

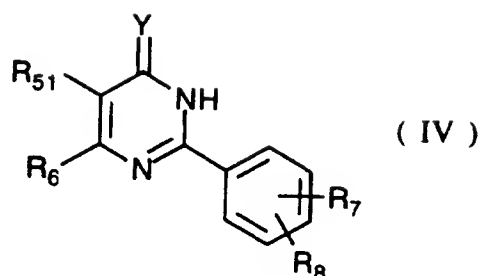
- 10 酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフランが用いられる。反応温度は通常約0℃～約80℃であり、常圧又は加圧下に行われる。

本加水分解は常法に従って行うことができ、例えば適当な溶媒中で酸性又は塩基性条件下に水と接触することにより行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、ジオキサン、水又は

- 15 これらの混液が用いられる。酸の具体例としては、塩酸、硫酸のような鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸のような有機酸が挙げられる。塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリが挙げられる。反応温度は通常約20℃～100℃である。

- 20 原料化合物(II)は、例えば下記式(IV)

- 24 -



5

(式中、Yは酸素原子又は硫黄原子を意味し、R₅₁、R₆、R₇及びR₈は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物を常法に従って、ハロゲン化又はスルホニル化することにより製造することができる。

- 10 ハロゲン化は、例えば式 (IV) の化合物とハロゲン化剤 (例えば、オキシ塩化リン、三臭化リン) とを反応させることにより行われる。スルホニル化は、例えば式 (IV) においてYが酸素原子である化合物とスルホニル化剤 (例えば、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物) とを反応させることにより行われる。
- 15

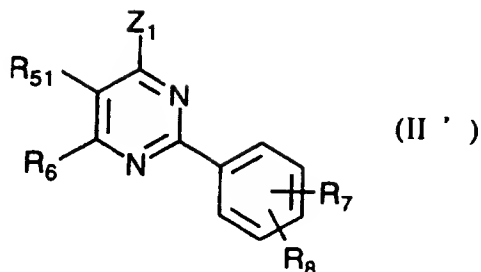
出発物質 (IV) は市販されているか、或いは自体公知の方法、例えばJ. Am. Chem. Soc., 74, 842 (1952)、Chem. Ber., 95, 937 (1962)及びJ. Org. Chem., 29, 2887 (1964)並びに後記参考例1、20及び41 (1) ~ (3) に記載の方法又はこれらに準じた方法により製造することができる。

- 20 本製法におけるもう一方の原料化合物である式 (III)の化合物は、自体公知の方法、例えば特開平2-32058号公報並びに後記参考例45、59及び70に記載の方法又はこれらに準じた方法により製造することができる。

製法 (b)

式 (I) において、Xが-O-であり、R₃が水素原子である化合物は下記式 (II')

- 25 -

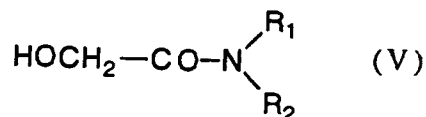


5

(式中、 Z_1 はハロゲン原子を意味し、 R_{51} 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物と下記式 (V)

10



(式中、 R_1 及び R_2 は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物とを反応させ、必要に応じて生成物の保護基を脱離させることにより製造することができる。

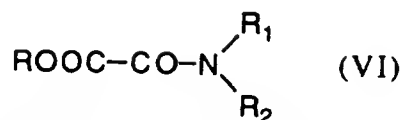
15

式 (II') の化合物と式 (V) の化合物との反応は、塩基の存在下、無溶媒下又は適当な溶媒中で常圧又は加圧下に行うことができる。使用する溶媒としては、例えばトルエン、キシレン、ジメトキシエタン、1, 2-ジクロロエタン、アセトン、メチルエチルケトン、ジオキサン、ジグライム、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられる。塩基としては水素化ナトリウム、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムが挙げられる。反応温度は通常約 -10°C ～約 150°C で、好ましくは約 10°C ～約 70°C である。

20

生成物中の R_{51} が保護基を有する場合には、製法 (a) の場合と同様にして加水素分解又は加水分解により脱保護を行うことができる。

原料化合物 (V) は、例えば下記式 (VI)



(式中、Rは低級アルキル基を意味し、R₁及びR₂は前掲に同じものを意味する)

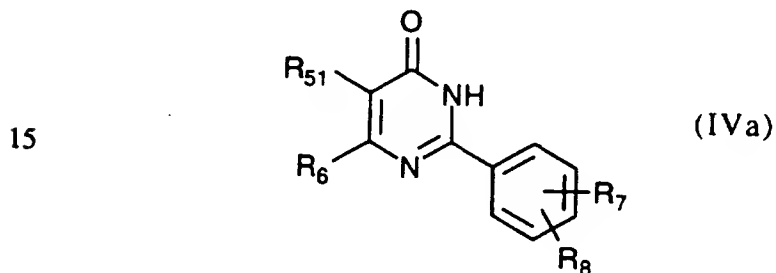
5 で表される化合物を常法に従って、還元することにより製造することができる。

式(VI)の化合物の還元は、メタノール、エタノールのようなアルコール類、テトラヒドロフランのようなエーテル類中又はそれらの混液中、水素化ホウ素リチウムのような還元剤を用い、約 -5°C ~約 0°C で行われる。

出発物質 (VI) は自体公知の方法及び後記参考例 8 1 (1) に記載の方法又は
10 これらに準じた方法により製造することができる。

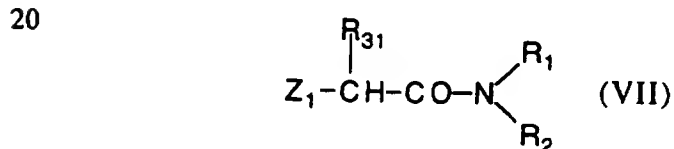
製法 (c)

式 (I) において、Xが-O-である化合物は下記式 (IVa)



(式中、 R_{51} 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物と下記式 (VII)



(式中、 Z_1 、 R_1 、 R_2 及び R_{31} は前掲に同じものを意味する)

25 で表される化合物とを反応させ、必要に応じて生成物の保護基を脱離させることにより製造することができる。

- 27 -

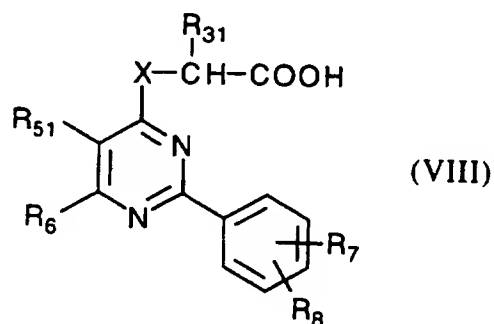
式 (IVa) の化合物と式 (VII) の化合物との反応には、前記製法 (b) で述べた溶媒、塩基、反応温度等をそのまま使用することができる。

生成物中の R_{31} 及び／又は R_{51} が保護基を有する場合には、製法 (a) の場合と同様にして加水素分解及び／又は加水分解により脱保護を行うことができる。

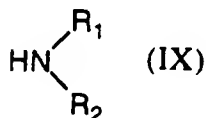
5 式 (VII) の化合物は、自体公知の方法、例えば特開昭 62-64 号公報並びに後記参考例 83 に記載の方法又はこれらに準じた方法により製造することができる。

製法 (d)

式 (I) の化合物は、下記式 (VIII)



(式中、X、 R_{31} 、 R_{51} 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は前掲に同じものを意味する)
で表される化合物又はその反応誘導体と下記式 (IX)



(式中、 R_1 及び R_2 は前掲に同じものを意味する)
で表される化合物とを反応させ、必要に応じて生成物の保護基を脱離させることにより製造することができる。

25 式 (VIII) の化合物の反応性誘導体としては、例えば低級アルキルエステル (特にメチルエステル)、活性エステル、酸無水物、酸ハライド (特に酸クロリド)

- 28 -

を挙げることができる。活性エステルの具体例としては p-ニトロフェニルエステル、2, 4, 5-トリクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステルが挙げられる。酸無水物としては、対称酸無水物又は混合酸無水物が用いられ、混合酸無水物の具体例としてはクロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチルのようなクロル炭酸アルキルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸ベンジルのようなクロル炭酸アラルキルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸フェニルのようなクロル炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ジバリン酸のようなアルカン酸との混合酸無水物が挙げられる。

式 (VIII) の化合物自体を用いる場合には、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-カルボニルジコハク酸イミド、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン、ジフェニルホスホリルアジド、プロパンホスホン酸無水物、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェートのような縮合剤の存在下に反応させることができる。

式 (VIII) の化合物又はその反応性誘導体と式 (IX) の化合物との反応は、溶媒中又は無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エチレングリコール、水等が挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用い

- 29 -

られる。本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸水素アルカリ、或いはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられるが、式 (IX) の化合物の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約-30℃～約200℃、好ましくは約-10℃～約150℃である。

生成物中の R_{31} 及び／又は R_{51} が保護基を有する場合には、製法 (a) の場合と同様にして加水素分解及び／又は加水分解により脱保護を行うことができる。

式 (VIII) において X が酸素原子である化合物は、例えば前記製法 (c) により製造することができる。即ち、前記式 (IVa) の化合物と下記式 (X)

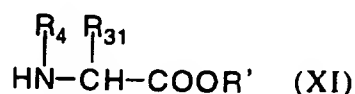


(式中、 Z_1 、R 及び R_{31} は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物とを製法 (c) で述べた方法で反応させた後、生成物を常法に従って加水分解することにより製造することができる。

式 (X) の化合物は市販されているか、或いは自体公知の方法により製造することができる。

式 (VIII) において X が $-NR_4-$ で表される化合物は、例えば前記製法 (a) により製造することができる。即ち、前記式 (II) の化合物と下記式 (XI)



(式中、 R' は低級アルキル基、ベンジル基又はハロゲン、メチル及びメトキ

- 30 -

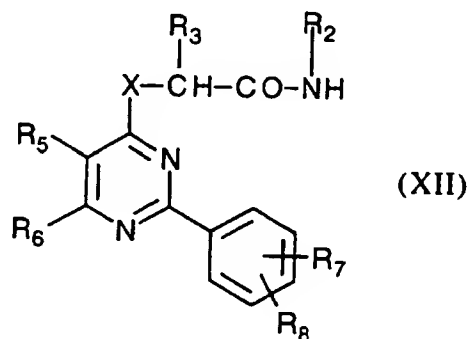
シから選ばれる 1 個で置換されているベンジル基を意味し、 R_{31} 及び R_4 は前掲に同じものを意味する) で表される化合物とを製法 (a) で述べた方法で反応させた後、生成物を常法に従って加水分解又は加水素分解することにより製造することができる。

- 5 式 (XI) の化合物は市販されているか、或いは自体公知の方法により製造することができる。

製法 (e)

R_1 が低級アルキル基、低級アルケニル基又はシクロアルキル (低級) アルキル基である式 (I) の化合物は、下記式 (XII)

10



15

(式中、 X 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物と下記式 (XIII)



20

(式中、 R_{11} は低級アルキル基、低級アルケニル基又はシクロアルキル (低級) アルキル基を意味し、 Z_1 は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物とを反応させ、必要に応じて生成物の保護基を脱離させることにより製造することができる。

式 (XII) と式 (XIII) の化合物との反応は、通常、適当な溶媒中で行われる。溶

媒の具体例としては、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類、メチルエチルケトンのようなケトン類、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミドが挙げられる。本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、製法 (a) に記載した塩基及び水素化ナトリウムが挙げられる。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約 0℃～約 200℃
5 度、塩基に水素化ナトリウムを用いる場合は好ましくは約 0℃～約 50℃が好ましい。

生成物中の R_3 及び／又は R_5 が保護基を有する場合には、加水素分解及び／又は加水分解により脱保護を行うことができる。

10 式 (XII) の化合物は、前記製法 (d) において、式 (VIII) の化合物と R_1 が水素原子である式 (IX) の化合物を用いることにより製造することができる。

式 (XIII) の化合物は、市販されているか、或いは自体公知の方法で製造することができる。

前記製法 (a) ～ (e) を実施する場合、原料化合物中に反応に関与する基が存在するときは、予め該基を保護しておくか、或いは反応終了後に容易に該基に変換し得る形で反応させるのが便利である。例えば、式 (I) の化合物の一部は以下に示す方法によっても製造することができる。

式 (I) において R_5 がアミノ基である化合物は、式 (I) において R_5 がニトロ基である化合物を常法により還元することにより製造することができ、この方法を後述の実施例 122 及び 124 に具体的に示す。

20 式 (I) において R_5 がアシルアミノ基である化合物は、式 (I) において R_5 がアミノ基である化合物に、対応するカルボン酸又はその反応性誘導体を反応させることにより製造することができ、この方法を後述の実施例 125 に具体的に示す。

- 32 -

式 (I) において R_5 がヒドロキシ (低級) アルキル基である化合物は、式 (I) において R_5 がアルコキシカルボニル基又はアルキル部分の炭素原子数が 1 個少ないアルコキシカルボニル (低級) アルキル基である化合物を常法により還元することにより製造することができ、この方法を後述の実施例 127 に具体的に示す。

式 (I) において R_8 がヒドロキシ基である化合物は、式 (I) において R_8 がメトキシ基である化合物を臭化水素で処理することにより製造することができる。

前記各製法により得られる生成物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の常法により単離・精製することができる。酸付加塩を形成するに十分な塩基度を有する場合の式 (I) の化合物は、常法に従って各種の酸と処理することにより酸付加塩に導くことができる。

式 (I) の化合物の各種立体異性体は、クロマトグラフィー等の常法に従って分離・精製することができる。

以下に本発明の代表的化合物の試験結果を示し、本発明の化合物の薬理作用の特徴について説明する。

試験例 1：中枢型 (ω_1 , ω_2) 及び末梢型 (ω_3) ベンゾジアゼピン受容体結合試験

BZ ω_1 及び ω_2 受容体結合試験及び受容体膜標品の調製は、Stephens, D. N. の方法 [J. Pharmacol. Exp. Ther., 253, 334-343 (1990) 参照] に準拠し、BZ ω_3 受容体結合試験及び受容体膜標品の調製は、Schoemaker, H の方法 [J. Pharmacol. Exp. Ther., 225, 61-69 (1983) 参照] に準拠して行った。

ω_1 , ω_2 および ω_3 受容体膜標品は 7～8 週令のウィスター系雄性ラットの小脳 (ω_1)、脊髓 (ω_2) 又は腎臓 (ω_3) からそれぞれ以下の操作により調製した。

- 33 -

小脳又は脊髄に20倍容の氷冷した緩衝液（50 mM トリス・クエン酸緩衝液、pH7.1）を加えホモジナイズした後、40,000 gで15分間遠心した。得られた沈渣を同様の操作により4回洗浄後、 -60°C で24時間凍結保存した。凍結沈渣を融解後、緩衝液で洗浄・遠心して得られた沈渣を結合試験用緩衝液I（120 mM塩化ナトリウム、5 mM塩化カリウム、2 mM塩化カルシウム、1 mM塩化マグネシウムを含む50 mM トリス・塩酸緩衝液、pH 7.4）に懸濁（1 g 組織湿重量/40 ml）したものをBZ ω_1 又は ω_2 受容体膜標品として結合試験に用いた。一方、腎臓に20倍容の氷冷した結合試験用緩衝液II（100 mM塩化ナトリウムを含む50 mMリン酸ナトリウム・リン酸カリウム緩衝液、pH7.4）を加えホモジナイズした後、4重に重ねたガーゼで濾過した濾液を40,000 gで20分間遠心した。得られた沈渣を緩衝液IIに懸濁（1 g 組織湿重量/100 ml）したものをBZ ω_3 受容体膜標品として結合試験に用いた。

標識リガンド及び非標識リガンドとしては、BZ ω_1 及び ω_2 受容体結合試験には $[^3\text{H}]$ フルマゼニル〔最終濃度（ ω_1 : 0.3 nM）（ ω_2 : 1 nM）〕とフルニトラゼパム（最終濃度10 μM ）を、BZ ω_3 受容体結合試験には $[^3\text{H}]$ 4'-クロロジアゼパム〔7-クロロ-1, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-(4-クロロフェニル)-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン〕（最終濃度0.5 nM）とジアゼパム（最終濃度100 μM ）をそれぞれ用いた。インキュベーション条件は、BZ ω_1 及び ω_2 受容体結合試験では 37°C で30分間、BZ ω_3 受容体結合試験では 0°C で150分間行った。なお、BZ ω_1 及び ω_2 受容体結合試験はビキュクリン（bicuculline:最終濃度100 μM ）存在下に行った。

受容体結合試験は以下の操作手順で行った。各試験管に濃度既知の試験化合物、トリチウム標識リガンド、受容体膜標品及び結合試験用緩衝液I又はIIを加えて総量1 mlの反応液とし、受容体膜標品の添加により反応を開始した。インキュ

- 34 -

ベーション後、受容体に結合した標識リガンドをセルハーベスター（ブランデル社製、米国）を用い、ワットマンGF/Bグラスファイバーフィルター上に吸引濾過することで反応を停止した。直ちに、氷冷した緩衝液 [ω_1 および ω_2 では、50 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.7) ; ω_3 では緩衝液 II] 5 ml で3回洗浄した。放射活性

5 はフィルターをバイアルに移し、液体シンチレーションカクテル (ACS-II, アマシャム社製、米国) 10 ml を加え、一定時間安置した後、シンチレーションカウンターで測定した。特異的結合量は同時に測定した非標識リガンド存在下における非特異的結合量を総結合量から差し引くことにより求めた。なお、試験化合物が標識リガンドの特異的結合量を50%抑制する濃度 (IC_{50} 値) はプロビット法で求めた。ベンゾジア

10 ゼピン ω_3 受容体結合作用の結果を表5に示す。なお、表5に示した化合物はベンゾジアゼピン ω_1 及び ω_2 受容体に対する結合作用の IC_{50} 値がすべて1000 nM 以上であった。

- 35 -

表 5

試 験 化合物	ω_3 I C ₅₀ (nM)	試 験 化合物	ω_3 I C ₅₀ (nM)
1 *	3. 1 0	5 8	1. 6 2
2	0. 9 7	6 1	9. 8 0
4	4. 3 6	6 5	1. 6 6
5	1. 2 8	6 8	2. 1 9
6	0. 2 3	6 9	2. 7 5
1 0	0. 7 0	7 0	1. 1 2
1 5	3. 8 6	7 6	1. 3 3
1 6	4. 0 0	7 9	0. 8 7
1 7	1. 9 7	8 1	6. 9 0
2 2	3. 2 6	8 3	5. 0 2
2 3	1. 7 6	8 4	2. 0 4
2 5	1. 9 3	8 5	0. 1 8
2 6	0. 2 8	9 3	4. 1 0
2 7	0. 1 1	9 7	2. 2 7
2 9	0. 8 5	1 0 2	3. 3 1
3 5	1. 5 1	1 0 3	2. 9 0
3 6	1. 4 4	1 0 4	3. 4 4
3 7	1. 6 6	1 0 5	4. 1 8
4 1	2. 5 3	1 0 6	4. 2 4
4 2	2. 1 5	1 0 7	4. 2 3
4 4	4. 9 8	1 0 8	1. 2 1
4 5	0. 7 0	1 0 9	2. 0 9
4 7	0. 1 6	1 1 0	1. 9 9
4 9	0. 2 3	1 1 1	2. 0 5
5 1	0. 3 2	1 1 2	2. 3 4
5 2	2 9. 5	1 1 8	1. 0 7
5 7	5. 3 9	1 1 9	1. 4 5

* 実施例 1 の化合物を意味する（以下、同様に実施例の化合物を意味する）。

- 36 -

表5の続き

試 験 化合物	ω_3 I C ₅₀ (nM)	試 験 化合物	ω_3 I C ₅₀ (nM)
120	1.63	160	4.30
124	5.35	161	1.05
127	4.35	162	1.19
128	0.79	163	2.64
130	1.31	164	0.29
131	0.89	165	5.07
133	2.20	166	5.40
134	3.07	167	0.79
135	3.17	168	0.99
136	0.34	169	1.15
137	0.93	170	0.99
138	0.53	171	1.56
139	0.38	175	1.90
141	0.11	178	0.57
142	0.08	179	4.30
143	1.40	180	1.65
144	0.31	181	1.61
145	1.60	182	4.57
147	0.52	183	8.75
149	1.14	184	0.82
151	0.58	186	2.39
155	0.76	187	9.71
156	4.96	188	5.24
158	4.07	190	4.00
159	2.00	195	2.00

表5に示した本発明の化合物はBZ ω ₃受容体に強力に結合する。これに対し、これらの化合物のBZ ω ₁及びBZ ω ₂受容体のIC₅₀値が1000 nM以上であることから、本発明の化合物が選択的に強力にBZ ω ₃受容体に結合することは明らかである。

5 試験例2：明・暗箱試験（抗不安作用）

Crawley, JとGoodwin, F. K.らの明・暗箱試験法〔Pharmacol. Biochem. Behav., 13, 167-170 (1980)参照〕に準拠し、試験化合物の抗不安作用の有無を検討した。

この明・暗箱試験法は、マウスやラット等のげっ歯類が暗い場所を好む習性を利用し、不快環境である明るい場所での相対的滞留時間の増加を陽性効果の指標とし、薬物の抗不安作用を行動薬理学的に調べるためには有効でかつ簡便な方法である。この方法では、コレシストキニン-B型の拮抗薬やベンゾジアゼピン系の薬物の多くが陽性効果を示す。

明・暗箱試験は、白熱電球により照度1700ルクスに照らされた透明アクリル板製の明箱（20×17×15 cm）と黒色アクリル板製で遮光された暗箱（15×17×15 cm）が連結し、その境にマウスが自由に移動できる関門（4.4×5.0 cm）を設けた装置（35×17×15 cm）を用いて行った。

試験には体重25～30 gのStd-ddY系雄性マウスを1群10匹用いた。試験化合物の経口投与30分後にマウスを明箱の中央に置き、5分間の試験期間中の明箱に留まっていた時間を測定し、全試験期間中に対する明箱滞留率を算出した。明箱滞留率を基に溶媒対照群に対する試験化合物の相対的滞留増加率を求めた。

試験化合物の抗不安作用効力は、相対的滞留増加率が統計的に有意（ウィリアム-ウィルコックソン法、5%危険率）に認められる最小有効量（MED）で表した。結果を表6に示す。

表 6

試験化合物	抗不安作用	試験化合物	抗不安作用
	最小有効量 (mg/kg)		最小有効量 (mg/kg)
1 *	0. 3	3 1	0. 3
2	0. 0 1	3 5	0. 1
6	0. 3	3 6	0. 3
9	0. 3	3 7	0. 1
1 0	1. 0	4 2	< 0. 0 1
1 6	0. 1	4 5	0. 1
2 1	0. 1	5 2	0. 1
2 2	0. 3	1 3 6	0. 3
2 3	0. 0 1	1 3 9	0. 1
2 9	0. 0 3	1 5 0	0. 3

* 実施例 1 の化合物を意味する（以下、同様に実施例の化合物を意味する）。

表 6 に示した本発明の化合物は、1 mg/kg 以下の投与量で抗不安作用を示し、
 5 そのうちの多くの化合物が 0.3 mg/kg 以下の投与量で抗不安作用を示した。

試験例 3：イソニアジド誘発間代性けいれんに対する作用試験（抗けいれん作用）

イソニアジドは GABA 生合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素を阻害するので、イソニアジドを投与すると脳内 GABA 量の減少に基づく間代性けいれん
 10 が誘発される。Auta, J.らの方法〔J. Pharmacol. Exp. Ther., 265, 649-656 (1993) 参照〕に準拠し、試験化合物のイソニアジド誘発間代性けいれんに対する拮抗作用を試験した。この試験では、GABA_a 受容体機能の間接的或いは直接的亢進作用を有する多くの薬物、例えば、ジアゼパムに代表される BZ 系抗不安薬、アロ
 プレグナノロンやアロテトラヒドロデオキシコルチコステロン (THDOC) 等
 15 のニューロステロイド或いはニューロステロイド生成の促進作用を持つ BZ_ω3 受容体作用薬が陽性効果を示すことが知られている。

- 39 -

試験には体重22～24 gのStd-ddY 系雄性マウスを1群6匹用いた。試験化合物の経口投与30分後にイソニアジド (200 mg/kg)を皮下投与した。その直後にマウスをプラスチック製ケージに入れ、間代性けいれん発作の発現潜時を90分間観察した。溶媒対照群の発現潜時は約40分であった。

- 5 試験化合物の拮抗作用効力は、溶媒対照群に比較し発現潜時率を正味25%増加延長させる用量 (ED₂₅値) として表した。ED₂₅値はリッチフィルドーウィルコックスン法により算出した。結果を表7に示す。

表 7

試験化合物	抗けいれん作用	試験化合物	抗けいれん作用
	ED ₂₅ (mg/kg)		ED ₂₅ (mg/kg)
1*	82.2	44	22.4
2	65.6	45	9.60
4	51.2	47	7.62
5	15.1	48	7.67
9	25.5	50	27.3
10	36.9	52	23.5
11	47.5	53	11.3
12	31.8	58	11.8
17	45.7	59	14.8
21	72.1	60	2.14
22	50.3	61	17.7
23	40.8	65	31.1
25	62.1	66a	51.2
29	67.5	66b	72.4
35	85.7	79	43.8
36	54.2	83	70.2
37	61.9	171	76.4
42	58.7		

- 10 * 実施例1の化合物を意味する (以下、同様に実施例の化合物を意味する)。

表7に示した本発明の化合物は、100 mg/kg以下の投与量で抗けいれん作用を示し、そのうちのいくつかの化合物は10 mg/kg以下の投与量で抗けいれん作用を示した。

試験例4：コラーゲン誘発関節炎抑制試験1

- 5 コラーゲン誘発関節炎抑制試験はTrethan, D.E. らにより報告された実験的リウマチモデルであり [J. Exp. Med., 146, 857 (1977)参照]、その後 Kakimoto, K. らによりコラーゲン誘発関節炎抑制試験はその発症機序から抗炎症薬のみならず、免疫抑制剤や免疫調節剤の評価系としても有用であることが示されている [J. Immunol., 140, 78-83 (1988)参照]。
- 10 コラーゲン誘発関節炎抑制試験は、Kakimoto, K.らの方法（上記Kakimoto, K.らの文献参照）に準じて行った。即ち、可溶した牛軟骨由来のタイプIIコラーゲン（エラスチンプロダクツ社製、米国）をフロイント完全アジュバント（Freund's complete adjuvant; DIFCO Lab. 製、米国）と混和して均一なエマルジョンとした。このエマルジョン150 μ g をDBA/1j系雄性マウス（6週令；日本チャールスリバー製、日本）の尾部つけ根に注射して初回感作を行った。21日後、上記と同様に
- 15 して調製したエマルジョン150 μ g を再び尾部つけ根に注射して追加免疫を行い、関節炎を惹起した。なお、初回感作直後より試験化合物（10 mg/kg）を連日経口投与した。追加免疫5日後から毎日、関節炎の発症の程度を肉眼的に観察し、Wood, F. D. らの方法 [Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 35, 456-467 (1969)参照] に準じて
- 20 表8に示すように5段階評価とした。両前肢、両後肢の4箇所得点の合計を関節炎のスコアとし、スコア1を得た時点を発症日とした。

- 41 -

表 8

評 価	症 状
0	症状なし
1	四肢の指などの小関節が1本のみ腫脹発赤
2	小関節2本以上、或いは手首、足首などの比較的大きな関節が腫脹発赤
3	手や足全体が腫脹発赤
4	手や足の全体的な腫脹が最大限に達している

溶媒を投与した対照群では初回感作28日目より関節炎が発症したのに対し、
 実施例93の化合物投与群では、40日目に、実施例136の化合物投与群では
 34日目に、実施例144の化合物では37日目に発症し、いずれも関節炎の発
 症を遅延させた。また、実施例93、136及び144の化合物投与群では、関
 節炎のスコアからみた症状の程度は対照群に比較して著しく軽度であった。

試験例5：コラーゲン誘発関節炎抑制試験2

コラーゲン誘発関節炎抑制試験は、Kakimoto, K.らの方法（上記Kakimoto, K.ら
 の文献参照）に準じて行った。即ち、牛関節由来のタイプIIコラーゲン（コラーゲ
 ン技術研修会社製、日本）をフロイント完全アジュバント（Freund's complete
 adjuvant; DIFCO Lab. 製、米国）と混和して均一なエマルジョンとした。このエマ
 ルジョン150 μ gをDBA/1j系雌性マウス（日本チャールスリバー製、日本）の尾部
 つけ根に注射して初回感作を行った。21日後、上記と同様にして調製したエマ
 ルジョン150 μ gを再び尾部つけ根に注射して追加免疫を行い、関節炎を惹起し
 た。なお、初回感作の前日より試験化合物10 mg/kgを5日間連続投与後、2日間休
 薬し、8週間経口投与した。追加免疫当日から週1回、関節炎の発症の程度を肉
 眼的に観察し、表9に示す基準に従って4段階評価とした。両前肢、両後肢の4

- 42 -

箇所の得点の合計を関節炎のスコアとした。

表 9

評 価	症 状
0	症状なし
1	肢の指などの小関節の腫脹発赤
2	肢の指などの小関節の腫脹、さらに甲にまで及ぶ比較的大きな関節の腫脹発赤
3	著しい肢全体の腫脹発赤

5 溶媒を投与した対照群と比較して実施例 6 の化合物投与群は、追加免疫の 2 1 日まで発症の遅延が認められ発症のスコアの程度も最終観察日である 3 4 日まで抑制した。実施例 1 6 5 は対照群と比較して最終観察日である 3 4 日まで発症スコアを著しく抑制した。実施例 1 7 8 の化合物投与群は、対照群と比較して発症のスコアを抑制した。

10 上記試験例 4 及び 5 の結果から明らかなように、実施例 6、9 3、1 3 6、1 4 4 及び 1 6 5 の化合物は、リウマチなどの免疫性炎症疾患のモデルであるコラーゲン誘発関節炎抑制試験において強い効果が認められた。また、実施例 1 7 8 の化合物は上記の 5 化合物よりも弱いながら効果が認められた。

試験例 6：急性毒性

15 各群 1 0 匹の Std-ddY 系雄性マウス（体重 24～31 g）を使用し、実施例 2、1 0、2 3、3 6、4 2 及び 5 2 の化合物について実験を行った。0.5 % トラガント溶液に懸濁した試験化合物 1000 mg/kg を経口投与又は腹腔内投与し、投与後 7 日間にわたり死亡の有無を観察した。いずれの化合物についても死亡例は認められなかった。

式 (I) の化合物及びその生理的に許容される塩は、BZ ω ₃ 受容体に対して選

- 43 -

拮抗的でかつ顕著な親和性を示すと共に、動物試験において抗不安作用や抗てんかん作用等の優れた薬理作用を示すので、不安関連疾患（神経症、心身症、その他の不安障害）、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患、或いは狭心症、高血圧症などの循環器系疾患の治療薬及び予防薬として有用である。BZ ω_3 受容体に対して

- 5 選択的でかつ顕著な親和性を示すと共に、強い抗不安作用を示す化合物としては、例えば以下の化合物及びその生理的に許容される塩が挙げられる。

(1) 2-〔2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ〕-N,N-ジプロピルアセトアミド（実施例2の化合物）

- 10 (2) 2-〔2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ〕-N-メチル-N-フェニルアセトアミド（実施例23の化合物）

(3) 2-〔2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ〕-N,N-ジエチルアセトアミド（実施例10の化合物）

(4) N-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-(5,6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)アセトアミド（実施例29の化合物）

- 15 (5) 2-〔2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ〕-N-(4-フルオロフェニル)-N-メチルアセトアミド（実施例36の化合物）

(6) 2-〔2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ〕-N-(4-メトキシフェニル)-N-メチルアセトアミド（実施例
20 42の化合物）

(7) 2-(5,6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)-N-フェニル-N-プロピルアセトアミド（実施例52の化合物）

(8) 2-〔2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ〕-N-エチル-N-フェニルアセトアミド（実施例45化合物）

- 25 また、式(I)で表される本発明の化合物は、コラーゲン誘発関節炎に対し抑制

- 44 -

作用を示すので、リウマチなどの免疫性炎症疾患、多発性硬化症などの免疫性神経疾患等の免疫疾患の治療薬及び予防薬として有用である。

コラーゲン誘発関節炎に対し抑制作用を示す化合物としては、例えば以下の化合物及びその生理的に許容される塩が挙げられる。

- 5 (1) 2-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ)-N, N-ジプロピルアセトアミド (実施例 136 の化合物)
- (2) 2-(2, 6-ジフェニル-4-ピリミジニルアミノ)-N, N-ジプロピルアセトアミド (実施例 93 の化合物)
- 10 (3) 2-[5, 6-ジメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ピリミジニルアミノ]-N, N-ジプロピルアセトアミド (実施例 6 の化合物)
- (4) 2-[2-(4-アミノフェニル)-5, 6-ジメチル-4-ピリミジニルオキシ]-N-エチル-N-フェニルアセトアミド (実施例 165 の化合物)
- (5) 2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジメチル-4-ピリミジニルオキシ]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド (実施例 144 の化合物)
- 15 (6) 2-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ)-N-フェニル-N-プロピルアセトアミド (実施例 178 の化合物)

本発明の化合物及びその生理的に許容される酸付加塩の投与経路としては、経口投与、非経口投与あるいは直腸内投与のいずれでもよい。投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なるが、通常 0.01~50 mg/kg/日、好ましくは 0.03~5 mg/kg/日である。

20

本発明の化合物は通常、製剤用担体と混合して調製した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば乳糖、イノシトール、ブドウ糖、マンニトール、デキストラン、シクロデキストリン、ソルビトール、デンプ

25

- 45 -

ン、部分アルファー化デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、プロピレングリコール、水、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（HCO）、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸、グルタミン酸、ベンジルアルコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル等が挙げられる。

15 剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、注射剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお、液体製剤にあつては、用時、水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁する形であつてもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。注射剤の場合には、本発明の化合物を水に溶解させて調製されるが、必要に応じて等張化剤や溶解補助剤を用いて溶解させてもよく、またpH調節剤、緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

20 これらの製剤は、本発明の化合物を0.01%以上、好ましくは0.1~70%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上有効な他の成分を含有していてもよい。

発明を実施するための最良の形態

以下に参考例及び実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。化合物の同定は元素分析値、マス・スペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル等により行った。

- 5 また、以下の参考例及び実施例において、記載の簡略化のために次の略号を使用することもある。

〔再結晶溶媒〕

- A : エタノール
AC : アセトニトリル
10 E : ジエチルエーテル
EA : 酢酸エチル
HX : n-ヘキサン
IP : イソプロパノール
M : メタノール

15 参考例 1

5, 6-ジメチル-2-フェニル-4 (3H)-ピリミジノンの製造

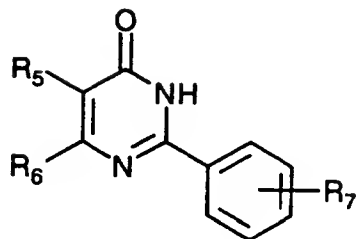
- 20 ナトリウムエトキシド31.3 g及び無水エタノール200 mlの混合物に、0～5℃でベンズアミジン塩酸塩23.9 gを加えた。これを0℃で30分間攪拌した後、2-メチルアセト酢酸エチル20 gの無水エタノール50ml溶液を同温で滴下した。滴下終了後、室温で30分間攪拌した後、6時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮した後、残留物を水に溶かし、0～5℃で攪拌しながら濃塩酸をpH 4になるまで滴下した。析出物を濾取し、水洗、次いでジエチルエーテルで洗浄した後、エタノールから再結晶して目的物14.3 gを得た。 融点 205～207℃

参考例 2～19

- 25 対応する原料化合物を用い、参考例 1 と同様に反応・処理し、表 10 で表される化合物を得た。

- 47 -

表 10



5

参考例	R ₅	R ₆	R ₇	融点 (°C)	再結晶溶媒
2	Me	Me	4-Cl	258-260	M
3	Me	Me	3-Cl	251-252	A
4	Me	Me	4-F	266-268	M
5	Me	Me	4-OMe	233-235	M
6	Me	Me	4-CF ₃	265-267	M
7	Me	Me	4-NO ₂	>300	M
8	Me	Et	H	195-197	M
9	Me	i-Pr	H	230-232	M
10	Et	Me	H	159-161	A
11	H	Me	H	212-214	A
12	H	CF ₃	H	228-230	A
13	H	Ph	H	281-284	A
14	H	Ph	4-Cl	>300	M
15	Me	Ph	H	250-252	M
16	Me	Ph	4-Cl	293-295	M
17	-(CH ₂) ₄ -		H	223-225	A
18	-(CH ₂) ₄ -		4-Cl	290-292	M
19	COOEt	H	H	237-238	A

参考例 2 0

5-ニトロ-2-フェニル-4 (3 H) -ピリミジノンの製造

ナトリウムメトキシド8 g 及び無水エタノール100 mlの混合物に0℃でベンズア
ミジン塩酸塩11.7 gを加えた。0℃で30分間攪拌した後、ニトロ酢酸エチル10 g及
5 びN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール10.7 gの混合物を3時間加熱
還流し減圧で濃縮することによって得られる粗製の2- (N, N-ジメチルアミ
ノメチレン) ニトロ酢酸エチル14 gの無水エタノール50ml溶液を同温で滴下した。
滴下終了後、室温で30分間攪拌した後、12時間加熱還流した。反応混合物を減圧
で濃縮した後、残留物に150 mlの水を加え、0℃で攪拌しながら濃塩酸をpH 4に
10 なるまで滴下した。析出物を濾取し、水洗した後、エタノールから再結晶し目的
物7 gを得た。 融点 264~266℃

参考例 2 1

4-クロロ-5, 6-ジメチル-2-フェニルピリミジンの製造

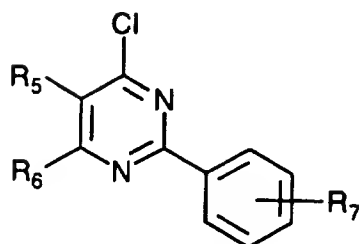
5, 6-ジメチル-2-フェニル-4 (3 H) -ピリミジノン10 g及びオキシ塩
15 化リン23 gの混合物を75℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物
をクロロホルムに溶解し、氷水を加えて攪拌した。1 N水酸化ナトリウム水溶液
で中和した後、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で
濃縮した。残留物をエタノールから再結晶して目的物10.7 gを得た。 融点 12
0~122℃

20 参考例 2 2 ~ 4 0

対応する原料化合物を用い、参考例 2 1と同様に反応・処理し、表 1 1で表さ
れる化合物を得た。

- 49 -

表 1 1



5

参考例	R ₅	R ₆	R ₇	融点 (°C)	再結晶溶 媒
2 2	Me	Me	4-Cl	122-124	IP
2 3	Me	Me	3-Cl	96-97	A
2 4	Me	Me	4-F	138-139	IP
2 5	Me	Me	4-OMe	106-108	IP
2 6	Me	Me	4-CF ₃	70-71	IP
2 7	Me	Me	4-NO ₂	157-158	A
2 8	Me	Et	H	87-88	IP
2 9	Me	i-Pr	H	83-84	IP
3 0	Et	Me	H	57-58	IP
3 1	H	Me	H	62-63	IP
3 2	H	CF ₃	H	45-46	IP
3 3	H	Ph	H	99-100	IP
3 4	H	Ph	4-Cl	125-126	IP
3 5	Me	Ph	H	116-117	IP
3 6	Me	Ph	4-Cl	126-128	IP
3 7	-(CH ₂) ₄ -		H	100-101	IP
3 8	-(CH ₂) ₄ -		4-Cl	114-115	IP
3 9	NO ₂	H	H	160-161	A
4 0	COOEt	H	H	39-40	HX

参考例 4.1

4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
キナゾリンの製造

5 (1) 塩化4-フルオロベンゾイル50 g、チオシアン酸カリウム36.7 g及び無水
トルエン100 mlの混合物を6時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を濾過し、濾
液を減圧で濃縮した。残留物を減圧蒸留で精製して4-フルオロベンゾイルイソ
チオシアネート55 gを得た。 沸点 92℃/3 mmHg

10 (2) 上記生成物62 g及びクロロホルム80mlの混合物に、1-モルホリノシクロ
ヘキセン28.6 gのクロロホルム30ml溶液を攪拌下、反応温度を0～5℃に保ちなが
ら滴下した。滴下終了後、0℃で1時間、室温で1時間攪拌後さらに1時間加熱
還流した。反応混合物を減圧で濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶して2-
(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-1, 3-ベン
ゾオキサジン-4-チオン24 gを得た。 融点 148～149℃

15 (3) 上記生成物20 g及びメタノール300 mlの混合物にアンモニアガスを30分間
吹き込んだ後、80℃で30分間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物をエ
タノールから再結晶して2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8-テト
ラヒドロ-4(3H)-キナゾリンチオン18 gを得た。 融点 198～200℃

20 (4) 上記生成物10 g及びオキシ塩化リン30 gの混合物を2時間加熱還流した。反
応混合物を減圧で濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解した後、氷水を加えて攪
拌した。クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮し
た。残留物をイソプロパノールから再結晶して目的物8.5 gを得た。 融点
96～97℃

参考例 4.2～4.4

25 参考例 4.1における塩化4-フルオロベンゾイルの代わりに対応する原料化合

- 51 -

物を用い、参考例 4 1 と同様に反応・処理し、以下の化合物を得た。

(参考例 4 2)

4-クロロ-2-(2-クロロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキ
ナゾリン; 融点 79~80℃

5 (参考例 4 3)

4-クロロ-2-(3-クロロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキ
ナゾリン; 融点 94~95℃

(参考例 4 4)

4-クロロ-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラ
10 ヒドロキナゾリン; 融点 57~58℃

参考例 4 5

2-アミノ-N, N-ジプロピルアセトアミドの製造

(1) ジプロピルアミン5g、トリエチルアミン5g 及び塩化メチレン50mlの混
合物に、N-フタロイルグリシルクロリド11gの塩化メチレン50ml溶液を反応温度
15 を0~5℃に保ちながら滴下した。滴下終了後、室温で6時間攪拌した。反応混
合物に水を加え、塩化メチレン層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧
で濃縮した。残留物をイソプロパノールから再結晶して2-フタルイミド-N,
N-ジプロピルアセトアミド12.5gを得た。 融点 99~100℃

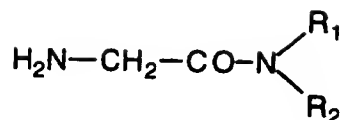
(2) 上記生成物12.5g、ヒドラジン・1水和物4.3g 及びエタノール150mlの混
20 合物を、1時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮した後、残留物にクロロ
ホルムを加え濾過し、濾液に水を加えクロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥後、減圧で濃縮し、目的物6.7gを油状物として得た。

参考例 4 6~5 8

対応する原料アミンを用い、参考例 4 5 と同様に反応・処理し、表 1 2 で表さ
25 れる化合物を油状物として得た。

- 52 -

表 1 2



参考例	R ₁	R ₂
4 6	Me	Me
4 7	Et	Et
4 8	i-Pr	i-Pr
4 9	Bu	Bu
5 0	Me	i-Bu
5 1	Et	Pr
5 2	H	Ph
5 3	Me	Ph
5 4	Et	Ph
5 5	Bu	Ph
5 6	Pr	Ph
5 7	Me	Ph-4-Cl
5 8	Me	Ph-4-OMe

5 参考例 5 9

2-アミノ-N-(4-フルオロフェニル)-N-メチルアセトアミドの製造

(1) 参考例 4 5 (1) におけるジプロピルアミンの代わりに 4-フルオロアニリン 15 g を用い、参考例 4 5 (1) と同様に反応・処理して、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶して N-(4-フルオロフェニル)-2-フタルイミドアセトアミド 19 g を得た。融点 212~214℃

(2) 上記生成物 18 g を、約 60% 水素化ナトリウム (油性) 3 g 及びジメチルホルムアミド 100 ml の混合物に 0~5℃ で加え、0℃ で 1 時間攪拌した後、同温でヨウ化メチル 10 g を滴下した。滴下終了後、室温で 8 時間攪拌した。反応混合物に水及びクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥

- 53 -

後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶してN-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-2-フタルイミドアセトアミド15gを得た。融点 182~183℃

- 5 (3) 上記生成物14gを参考例45(2)と同様に反応・処理し、目的物9.0gを油状物として得た。

参考例60

N-アリル-2-アミノ-N-フェニルアセトアミドの製造

- 10 参考例59(1)における4-フルオロアニリンの代わりにアニリンを、参考例59(2)におけるヨウ化メチルの代わりに、臭化アリルを用い、参考例59と同様に反応・処理し、目的物を油状物として得た。

参考例61

2-アミノ-N-シクロプロピルメチル-N-フェニルアセトアミドの製造

- 15 参考例59(1)における4-フルオロアニリンの代わりにアニリンを、参考例59(2)におけるヨウ化メチルの代わりに、臭化シクロプロピルメチルを用い、参考例59と同様に反応・処理し、目的物を油状物として得た。

参考例62~66

対応する原料化合物を用い、参考例59と同様に反応処理して、以下の化合物を油状物として得た。

- 20 (参考例62) 2-アミノ-N-(4-ブロモフェニル)-N-メチルアセトアミド

(参考例63) 2-アミノ-N-(2-クロロフェニル)-N-メチルアセトアミド

- 25 (参考例64) 2-アミノ-N-(3-クロロフェニル)-N-メチルアセトアミド

(参考例 6.5) 2-アミノ-N-(4-クロロフェニル)-N-エチルアセト
アミド

(参考例 6.6) 2-アミノ-N-(4-クロロフェニル)-N-プロピルアセ
トアミド

5 参考例 6.7 ~ 6.9

対応する原料アミンを用い、参考例 4.5 と同様に反応・処理し、以下の化合物
を油状物として得た。

(参考例 6.7) 1-アミノアセチル-3, 5-ジメチルピペリジン

(参考例 6.8) 4-アミノアセチル-2, 6-ジメチルモルホリン

10 (参考例 6.9) 1-アミノアセチル-*cis*-3, 5-ジメチルピペラジン

参考例 7.0

N-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-メチルアミノアセトアミドの
製造

(1) N-(*tert*-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン 10 g、4-
15 クロロアニリン 8.8 g、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス (ジメチル
アミノ) ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート (BOP 試薬) 25.7 g 及び塩
化メチレン 150 ml の混合物に、反応温度を 0 ~ 5 °C に保ちながらトリエチルアミン
5.9 g を滴下した。滴下終了後、室温で 8 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、
塩化メチレン層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留
20 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製
し、ジエチルエーテルから再結晶して 2-[N'-(*tert*-ブトキシカルボ
ニル)-N'-メチルアミノ]-N-(4-クロロフェニル)アセトアミドを得
た。融点 126 ~ 128 °C

(2) 上記生成物 12 g を、約 60% 水素化ナトリウム (油性) 3.2 g 及びジメチル
25 ホルムアミド 100 ml の混合物に 0 ~ 5 °C で加え、0 °C で 1 時間攪拌した後、同温で

- 55 -

ヨウ化メチル17 gを滴下した。滴下終了後、室温で8時間攪拌した。反応混合物に水及びクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、2-[N'-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-メチルアミノ]-N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアセトアミド11.4 gを油状物として得た。

(3) 上記生成物8.4 g及び塩化メチレン100 mlの混合物にトリフルオロ酢酸20mlを0~5℃で滴下した。滴下終了後、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物に水を加え氷冷下攪拌しながら、1 N水酸化ナトリウム水溶液で弱アルカリ性にしてクロロホルムを加えた。クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮して目的物4.7 gを油状物として得た。

参考例 7.1~7.3

tert-ブトキシカルボニル化した対応する原料アミノ酸を用い、参考例 7.0と同様に反応・処理し、以下の化合物を油状物として得た。

15 (参考例 7.1) N-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-ピロリジンカルボキサミド

(参考例 7.2) N-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-ピペリジンカルボキサミド

20 (参考例 7.3) N-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-N-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド

参考例 7.4~8.0

tert-ブトキシカルボニル化した対応する原料アミノ酸を用い、参考例 7.0(1)及び(3)と同様に反応・処理し、以下の化合物を油状物として得た。

25 (参考例 7.4) 2-アミノ-3-ベンジルオキシ-N,N-ジプロピルプロパンアミド

- 56 -

(参考例 7.5) 2-メチルアミノ-N, N-ジプロピルアセトアミド

(参考例 7.6) 2-エチルアミノ-N, N-ジプロピルアセトアミド

(参考例 7.7) 2-メチルアミノ-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

(参考例 7.8) 2-エチルアミノ-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

5 (参考例 7.9) N, N-ジプロピル-2-ピロリジンカルボキサミド

(参考例 8.0) 2, 3-ジヒドロ-N, N-ジプロピル-1H-インドールカルボキサミド

参考例 8.1

2-ヒドロキシ-N, N-ジプロピルアセトアミドの製造

10 (1) ジプロピルアミン5.0 g、トリエチルアミン5.5 g 及び塩化メチレン70ml混合物に、エチルオキサリルクロリド7.4 g の塩化メチレン30ml溶液を攪拌下、反応温度を-20℃に保ちながら滴下した。滴下終了後、0℃で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレン層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮して2-オキソ-2-(N, N-ジプロピルアミノ) 酢酸エチル9.5 g を油状物として得た。

15 (2) 上記生成物、水素化ホウ素ナトリウム、塩化リチウム及び無水テトラヒドロフランの混合物を室温で30分間攪拌後、無水エタノールを反応温度を0～5℃に保ちながら滴下した。滴下終了後、室温で12時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、1N塩酸をpH5になるまで滴下した後、減圧で濃縮した。残留物に飽和食塩水及びクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮し目的物7.7 g を油状物として得た。

参考例 8.2

N, N-ジブチル-2-ヒドロキシアセトアミドの製造

20 参考例 8.1 におけるジプロピルアミンの代わりにジブチルアミンを用い、参考例 8.1 と同様に反応・処理し、目的物を油状物として得た。

参考例 8 3

2-ブロモ-N, N-ジプロピルアセトアミドの製造

- ジプロピルアミン10.1 g、トリエチルアミン10.1 g及び無水ジエチルエーテル
80mlの混合物に、プロモアセチルクロリド15.8 gの無水ジエチルエーテル40ml溶液
5 を反応温度を-40℃に保ちながら滴下した。滴下終了後、徐々に温度を上げ、室
温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧で濃縮した後、減圧蒸留
によって精製し、目的物14 gを得た。 沸点 100～103℃/1 mmHg

参考例 8 4～8 7

- 対応する原料化合物を用い、参考例 8 3 と同様に反応・処理し、以下の化合物
10 を得た。

(参考例 8 4)

2-ブロモ-N, N-ジプロピルプロパンアミド; 沸点 85～87℃/1
mmHg

(参考例 8 5)

- 15 2-ブロモ-N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアセトアミド; 融点
52～53℃ (イソプロパノールから再結晶)

(参考例 8 6)

2-ブロモ-N-メチル-N-フェニルプロパンアミド; 沸点 135～14
5℃/1 mmHg

- 20 (参考例 8 7)

2-ブロモ-N-エチル-N-フェニルプロパンアミド; 油状物

参考例 8 8

- 2-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ)酢酸の製
造
25 (1) 約60%水素化ナトリウム (油性) 1.0 g 及びジメチルホルムアミド80mlの

- 58 -

混合物に5, 6-ジメチル-2-フェニル-4 (3H)-ピリミジノン5.0 gを反応温度を0~5℃に保ちながら加え、0℃で30分間攪拌した後、同温でプロモ酢酸エチル4.2 gを滴下した。滴下終了後、80℃で3時間攪拌した。反応混合物に氷水及びクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、イソプロパノールから再結晶して2-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ)酢酸エチル6.2 gを得た。融点 90~91℃

(2) 上記生成物6.0 g、1N-水酸化ナトリウム水溶液100 ml及びエタノール50mlの混合物を室温で8時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、氷水にとかし、濃塩酸をpH1になるまで加え、析出した結晶を濾取し水洗した後、エタノールから再結晶して目的物3.5 gを得た。融点 175~177℃

参考例89~90

対応する原料化合物を用い、参考例88と同様に反応・処理し、生成物をエタノールで再結晶して以下の化合物を得た。

(参考例89)

2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニル-4-キナゾリニルオキシ)酢酸；融点 155~157℃

(参考例90)

2-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-キナゾリニルオキシ]酢酸；融点 195~197℃

参考例91~92

tert-ブトキシカルボニル化した対応する原料アミノ酸を用い、参考例70と同様に反応・処理し、以下の化合物を油状物として得た。

(参考例91)

- 59 -

2-メチルアミノ-N-フェニル-N-プロピルアセトアミド

(参考例 9 2)

N-アリル-2-メチルアミノ-N-フェニルアセトアミド

参考例 9 3 ~ 9 4

- 5 tert-ブトキシカルボニル化した対応する原料アミノ酸を用い、参考例 7
0 (1) および (3) と同様に反応・処理し、以下の化合物を油状物として得
た。

(参考例 9 3)

N, N-ジエチル-2-メチルアミノアセトアミド

- 10 (参考例 9 4)

N-エチル-2-メチルアミノ-N-フェニルアセトアミド

実施例 1

2-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)-N, N-
ジプロピルアセトアミドの製造

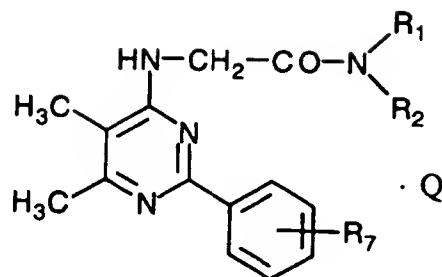
- 15 4-クロロ-5, 6-ジメチル-2-フェニルピリミジン1.0 g、2-アミノ-N,
N-ジプロピルアセトアミド0.87 g及びトリエチルアミン0.55 gの混合物を攪
拌下に150℃で3時間加熱還流した。反応混合物に水及びクロロホルムを加えてク
ロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物
をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、
20 ジエチルエーテル及びn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して目的物1.3 gを得
た。 融点 79~80℃

実施例 2 ~ 6 3

対応する原料化合物を用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、表 1 3 で表され
る化合物を得た。

- 60 -

表 13





5

実施例	R ₁	R ₂	R ₇	Q	融点 (°C)	再結晶溶媒
2	Pr	Pr	4-Cl		74-75	E-HX
3	Pr	Pr	3-Cl		101-103	IP
4	Pr	Pr	4-F		70-71	E-HX
5	Pr	Pr	4-OMe		83-85	IP
6	Pr	Pr	4-CF ₃		83-85	HX-EA
7	Pr	Pr	4-NO ₂		135-137	IP
8	Me	Me	H		174-175	IP
9	Et	Et	H		113-114	E-HX
10	Et	Et	4-Cl		152-153	IP
11	Et	Et	4-F		139-140	IP
12	Et	Et	4-OMe		130-132	IP
13	i-Pr	i-Pr	H		171-172	IP
14	Bu	Bu	H		46-47	HX
15	Bu	Bu	4-Cl		52-53	HX
16	Bu	Bu	4-F		45-46	HX
17	Et	Pr	H		69-71	E-HX
18	Et	Pr	4-Cl		103-104	HX
19	Et	Pr	4-F		85-86	HX
20	Et	Pr	4-OMe		89-90	HX
21	Me	i-Bu	H		100-102	E-HX
22	Me	Ph	H		145-146	IP
23	Me	Ph	4-Cl		150-152	IP
24	Me	Ph	3-Cl		149-151	IP

表 13 の続き

実施例	R ₁	R ₂	R ₇	Q	融点 (°C)	再結晶溶媒
25	Me	Ph	4-F	1/4H ₂ O	146-148	IP
26	Me	Ph	4-OMe		173-174	IP
27	Me	Ph	4-CF ₃		192-194	IP
28	Me	Ph	4-NO ₂		199-201	AC
29	Me	Ph-4-Cl	H		165-166	IP
30	Me	Ph-2-Cl	H		137-138	IP
31	Me	Ph-3-Cl	H		129-130	IP
32	Me	Ph-4-Cl	4-Cl		170-171	IP
33	Me	Ph-4-Cl	4-F		174-175	IP
34	Me	Ph-4-Cl	4-OMe		157-158	IP
35	Me	Ph-4-F	H		140-142	A
36	Me	Ph-4-F	4-Cl		163-164	A
37	Me	Ph-4-Br	H		183-184	A
38	Me	Ph-4-Br	4-Cl		176-177	IP
39	Me	Ph-4-Br	4-F		184-185	IP
40	Me	Ph-4-Br	4-OMe		168-169	IP
41	Me	Ph-4-OMe	H		166-167	A
42	Me	Ph-4-OMe	4-Cl		173-174	A
43	Me	Ph-4-OMe	4-F		172-173	IP
44	Et	Ph	H		138-139	E
45	Et	Ph	4-Cl		142-143	IP
46	Et	Ph	3-Cl		135-137	IP
47	Et	Ph	4-F		132-133	IP
48	Et	Ph	4-OMe		133-134	IP
49	Et	Ph	4-CF ₃		166-167	IP
50	Et	Ph	4-NO ₂		180-182	AC
51	Et	Ph-4-Cl	H		194-196	A
52	Pr	Ph	H		148-149	IP

表 1 3 の続き

実施例	R ₁	R ₂	R ₇	Q	融点 (°C)	再結晶溶媒
5 3	Pr	Ph	4-Cl		174-175	A
5 4	Pr	Ph	4-F		164-165	IP
5 5	Pr	Ph	4-OMe		125-126	IP
5 6	Pr	Ph-4-Cl	H		167-169	A
5 7	Bu	Ph	H		134-135	IP
5 8	-CH ₂ CH=CH ₂	Ph	H		125-126	IP
5 9	-CH ₂ CH=CH ₂	Ph	4-Cl		151-152	A
6 0	-CH ₂ CH=CH ₂	Ph	4-OMe		118-119	IP
6 1	-CH ₂ - 	Ph	H		105-106	E-HX
6 2	-CH ₂ - 	Ph	4-Cl		157-158	A
6 3	H	Ph	H		155-156	E

実施例 6 4 ~ 6 8

5 対応する原料化合物を用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、以下の化合物を得た。

(実施例 6 4)

N-シクロヘキシル-N-メチル-2-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) アセトアミド; 融点 112~114°C (n-ヘキサンから再結晶)

10 (実施例 6 5)

3, 5-ジメチル-1-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) アセチルピペリジン; 融点 97~98°C (n-ヘキサンから再結晶)

(実施例 6 6)

- 63 -

(a) 2, 6-ジメチル-4-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) アセチルモルホリン; 融点 151~152℃ (イソプロパノールから再結晶)

5 (b) *cis*-2, 6-ジメチル-4-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) アセチルモルホリン; 実施例 29 a で得られた化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン、酢酸エチル (3:1) の混合溶媒で溶出し、極性の低いフラクションを集め、減圧で濃縮し、イソプロパノールから再結晶して目的物を得た。 融点 162~163℃

10 (c) *trans*-2, 6-ジメチル-4-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) アセチルモルホリン; 実施例 29 a で得られた化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン、酢酸エチル (3:1) の混合溶媒で溶出し、極性の高いフラクションを集め、減圧で濃縮し、ジエチルエーテル及び *n*-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して目的物を得た。 融点 112~113℃

(実施例 6 7)

cis-3, 5-ジメチル-1-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) アセチルピペラジン; 融点 134~137℃ (ジエチルエーテル及び *n*-ヘキサンから再結晶)

20 (実施例 6 8)

4-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ] アセチル-2, 6-ジメチルモルホリン; 融点 212~214℃ (イソプロパノールから再結晶)

実施例 6 9

25 3-ヒドロキシ-2-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニル

- 64 -

アミノ) -N, N-ジプロピルプロパンアミドの製造

(1) 4-クロロ-5, 6-ジメチル-2-フェニルピリミジン1.8 g、N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-ベンジルセリンから合成した2-アミノ-3-ベンジルオキシ-N, N-ジプロピルプロパンアミド4.6 g 及びトリエチルアミン1.7 g の混合物を150℃で5時間攪拌した。反応混合物を実施例1と同様に処理し、3-ベンジルオキシ-2-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)-N, N-ジプロピルプロパンアミド3.5 g を油状物として得た。

(2) 上記生成物3.4 g、酢酸50ml、水10ml、エタノール10ml及び10%パラジウム炭素0.5 g の混合物を水素雰囲気下、60℃で5時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧で濃縮し、ジエチルエーテル及びn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して目的物2.5 g を得た。融点 132~133℃

実施例70

2-[メチル-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニル)アミノ]-N, N-ジプロピルアセトアミドの製造

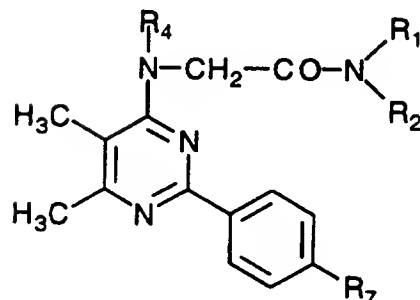
実施例1における2-アミノ-N, N-ジプロピルアセトアミドの代わりに、2-メチルアミノ-N, N-ジプロピルアセトアミドを用い、実施例1と同様に反応・処理し、生成物に塩酸イソプロパノールを加え、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して目的物の塩酸塩・1/10水和物を得た。融点 162~165℃

実施例71~78

対応する原料化合物を用い、実施例1と同様に反応・処理し、表14で表される化合物を得た。

- 65 -

表 1 4



5

実施例	R ₁	R ₂	R ₄	R ₇	融点 (℃)	再結晶溶媒
7 1	Pr	Pr	Et	Cl	85-86	HX
7 2	Pr	Pr	Et	OMe	111-112	HX
7 3	Me	Ph	Me	H	117-119	IP
7 4	Me	Ph	Me	F	140-141	IP
7 5	Me	Ph	Me	OMe	151-152	IP
7 6	Me	Ph-4-Cl	Me	H	114-115	IP
7 7	Me	Ph	Et	H	107-108	HX
7 8	Me	Ph	Et	Cl	100-101	HX

実施例 7 9

10 N- (4-クロロフェニル) -N-メチル-1- (5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニル) -2-ピロリジンカルボキサミドの製造

実施例 1 における 2-アミノ-N, N-ジプロピルアセトアミドの代わりに、
N- (4-クロロフェニル) -N-メチル-2-ピロリジンカルボキサミドを用い、
実施例 1 と同様に反応・処理し、生成物に塩酸ジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して目的物の塩酸塩を得た。
15 融点 119~121℃

実施例 8 0

N- (4-クロロフェニル) -N-メチル-1- (5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニル) -2-ピペリジンカルボキサミドの製造

実施例 1 における 2-アミノ-N, N-ジプロピルアセトアミドの代わりに、

- 66 -

N-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-ピペリジincarボキサミドを用い、実施例1と同様に反応・処理し、生成物をジエチルエーテル及びn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して目的物の1/10塩酸塩を得た。融点 149~151℃

5 実施例8.1

2,3-ジヒドロ-1-(5,6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニル)-N,N-ジプロピル-1H-インドール-2-カルボキサミドの製造

10 実施例1における2-アミノ-N,N-ジプロピルアセトアミドの代わりに、2,3-ジヒドロ-N,N-ジプロピル-1H-インドール-2-カルボキサミドを用い、実施例1と同様に反応・処理し、生成物をn-ヘキサンから再結晶して目的物の1/4水和物を得た。融点 167~168℃

実施例8.2

15 N-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-N-メチル-1-(5,6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニル)-1H-インドール-2-カルボキサミドの製造

20 実施例1における2-アミノ-N,N-ジプロピルアセトアミドの代わりに、N-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-N-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミドを用い、実施例1と同様に反応・処理し、生成物をメタノールから再結晶して目的物の1/10塩酸塩・1/4水和物を得た。融点 236~238℃

実施例8.3

2-(5-エチル-6-メチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)-N,N-ジプロピルアセトアミドの製造

25 実施例1における4-クロロ-5,6-ジメチル-2-フェニルピリミジンの代わりに、4-クロロ-5-エチル-6-メチル-2-フェニルピリミジンを用

い、実施例 1 と同様に反応・処理し、生成物をジエチルエーテル及び n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して目的物を得た。 融点 83～84℃

実施例 8 4

5 N-(4-クロロフェニル)-2-(5-エチル-6-メチル-2-フェニル
-4-ピリミジニルアミノ)-N-メチルアセトアミドの製造

実施例 1 における 4-クロロ-5, 6-ジメチル-2-フェニルピリミジン及び 2-アミノ-N, N-ジプロピルアセトアミドの代わりに、4-クロロ-5-エチル-6-メチル-2-フェニルピリミジン及び 2-アミノ-N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアセトアミドをそれぞれ用い、実施例 1 と同様に反
10 応・処理し、生成物をイソプロパノールから再結晶して目的物を得た。 融点
142～143℃

実施例 8 5

2-(6-エチル-5-メチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)-
N, N-ジプロピルアセトアミドの製造

15 実施例 1 における 4-クロロ-5, 6-ジメチル-2-フェニルピリミジンの
代わりに、4-クロロ-6-エチル-5-メチル-2-フェニルピリミジンを用
い、実施例 1 と同様に反応・処理し、生成物をジエチルエーテル及び n-ヘキサ
の混合溶媒から再結晶して目的物を得た。 融点 83～84℃

実施例 8 6

20 2-(6-イソプロピル-5-メチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミ
ノ)-N, N-ジプロピルアセトアミドの製造

実施例 1 における 4-クロロ-5, 6-ジメチル-2-フェニルピリミジンの
代わりに、4-クロロ-6-イソプロピル-5-メチル-2-フェニルピリミジ
ンを用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、生成物をジエチルエーテル及び n-
25 ヘキサンの混合溶媒から再結晶して目的物を得た。 融点 98～99℃

実施例 8 7

2 - (6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニルアミノ) - N, N - ジプロピルアセトアミドの製造

5 実施例 1 における 4 - クロロ - 5, 6 - ジメチル - 2 - フェニルピリミジンの代わりに、4 - クロロ - 6 - メチル - 2 - フェニルピリミジンを用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、生成物をジエチルエーテルから再結晶して目的物を得た。 融点 107 ~ 108 °C

実施例 8 8

10 2 - (6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニルアミノ) - N - メチル - N - フェニルアセトアミドの製造

実施例 1 における 4 - クロロ - 5, 6 - ジメチル - 2 - フェニルピリミジン及び 2 - アミノ - N, N - ジプロピルアセトアミドの代わりに、それぞれ 4 - クロロ - 6 - メチル - 2 - フェニルピリミジン及び 2 - アミノ - N - メチル - N - フェニルアセトアミドを用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、生成物をイソプロパノールから再結晶して目的物を得た。 融点 134 ~ 136 °C

実施例 8 9

2 - (5 - クロル - 6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニルアミノ) - N - メチル - N - フェニルアセトアミドの製造

20 実施例 8 8 で得られた 2 - (6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニルアミノ) - N - メチル - N - フェニルアセトアミド 1.0 g、N - クロロコハク酸イミド 0.44 g 及び酢酸 15 ml の混合物を 90 °C で 3 時間攪拌した後、反応混合物を減圧で濃縮した。残渣に氷水 30 ml を攪拌しながら加え、析出物を濾取し、水洗した後、生成物をイソプロパノールから再結晶して目的物 1.1 g を得た。

融点 154 ~ 155 °C

25 実施例 9 0

- 69 -

2- (5-ブロム-6-メチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) -
N-メチル-N-フェニルアセトアミドの製造

実施例89におけるN-クロロコハク酸イミドの代わりに、N-ブロモコハク
酸イミドを用い、実施例89と同様に反応・処理し、生成物をイソプロパノール
5 から再結晶して目的物を得た。 融点 160~162℃

実施例91

2- (2-フェニル-6-トリフルオロメチル-4-ピリミジニルアミノ) -
N, N-ジプロピルアセトアミドの製造

実施例1における4-クロロ-5, 6-ジメチル-2-フェニルピリミジンの
10 代わりに、4-クロロ-6-トリフルオロメチル-2-フェニルピリミジンを用
い、実施例1と同様に反応・処理し、生成物をイソプロパノールから再結晶して
目的物を得た。 融点 128~130℃

実施例92

2- (5-クロロ-2-フェニル-6-トリフルオロメチル-4-ピリミジニ
15 ルアミノ) -N, N-ジプロピルアセトアミドの製造

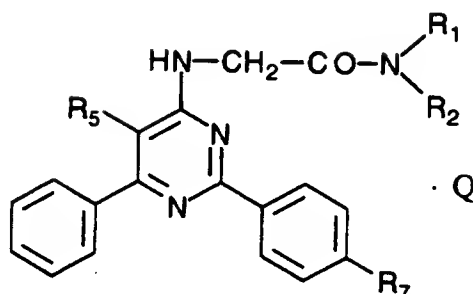
実施例89における2- (6-メチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミ
ノ) -N-メチル-N-フェニルアセトアミドの代わりに2- (2-フェニル-
6-トリフルオロメチル-4-ピリミジニルアミノ) -N-メチル-N-フェニ
ルアセトアミドを用い、実施例89と同様に反応・処理し、生成物をイソプロパ
20 ノールから再結晶して目的物を得た。 融点 115~117℃

実施例93~99

対応する原料化合物を用い、実施例1と同様に反応・処理し、表15で表され
る化合物を得た。

表 1 5

5



実施例	R ₁	R ₂	R ₅	R ₇	Q	融点 (℃)	再結晶 溶媒
9 3	Pr	Pr	H	H		102-103	Ξ-HX
9 4	Pr	Pr	H	Cl		146-148	IP
9 5	Me	Ph	H	Cl	1/10HCl	180-181	A
9 6	Me	Ph-4-Cl	H	H	1/4H ₂ O	157-158	IP
9 7	Pr	Pr	Me	H		139-140	IP
9 8	Pr	Pr	Me	Cl		129-130	IP
9 9	Me	Ph	Me	H		146-147	IP

実施例 1 0 0

3, 5-ジメチル-1-(2, 6-ジフェニル-4-ピリミジニルアミノ) アセチルピペリジンの製造

実施例 1 における 4-クロロ-5, 6-ジメチル-2-フェニルピリミジン及び 2-アミノ-N, N-ジプロピルアセトアミドの代わりに、4-クロロ-2, 6-ジフェニルピリミジン及び 1-アミノアセチル-3, 5-ジメチルピペリジンをそれぞれ用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、生成物をイソプロパノールから再結晶して目的物を得た。 融点 134~135℃

実施例 1 0 1

2-(2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)-N, N-ジプロピルアセトアミドの製造

実施例 1 における 4-クロロ-5, 6-ジメチル-2-フェニルピリミジンの

- 71 -

代わりに、Rec.Trav.Chim.Pays-Bas, 86, 15(1967)記載の方法に従って合成した4-クロロ-2-フェニルピリミジンを用い、実施例1と同様に反応・処理し、生成物をジエチルエーテルから再結晶して目的物を得た。 融点 74~75℃

実施例102

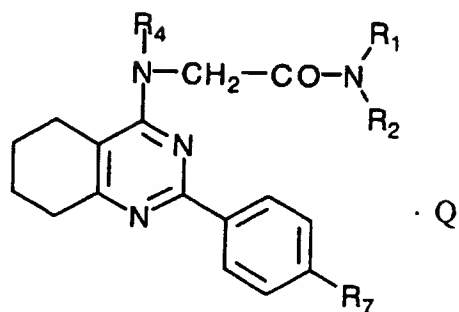
- 5 2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニル-4-キナゾリニルアミノ)-N, N-ジプロピルアセトアミドの製造

- 10 4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニルキナゾリン1.0 g、
2-アミノ-N, N-ジプロピルアセトアミド0.78 g及びトリエチルアミン0.5 gの
混合物を攪拌下に150℃で3時間加熱還流した。反応混合物に水及びクロロホルム
を加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮し
た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶
出・精製し、ジエチルエーテル及びn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して目的
物1.3 gを得た。 融点 87~88℃

実施例 103 ~ 112

対応する原料化合物を用い、実施例 102 と同様に反応・処理し、表 16 で表される化合物を得た。

表 16

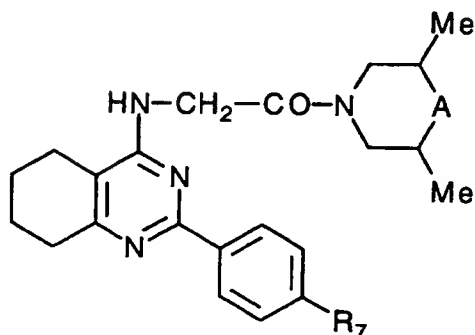


実施例	R ₁	R ₂	R ₄	R ₇	Q	融点 (℃)	再結晶 溶媒
103	Pr	Pr	H	F		88-89	HX
104	Pr	Pr	H	Cl		98-99	E-HX
105	Bu	Bu	H	H		71-72	HX
106	Bu	Bu	H	F		65-66	HX
107	Bu	Bu	H	Cl		83-84	HX
108	Me	Ph-4-Cl	H	H		225-227	M
109	Me	Ph-4-Cl	H	Cl		177-178	IP
110	Pr	Pr	Me	H	HCl, 3/4H ₂ O	154-156	IP
111	Me	Ph-4-Cl	Me	H	1/10HCl	176-177	IP
112	Me	Ph-4-Cl	Me	F		139-140	IP

実施例 113 ~ 117

対応する原料化合物を用い、実施例 102 と同様に反応・処理し、表 17 で表される化合物を得た。

表 17



実施例	A	R ₇	融点 (°C)	再結晶溶媒
113	O	H	164-165	IP
114	O	F	212-214	A
115	O	Cl	225-227	A
116	NH	H	178-179	IP
117	NH	F	195-197	IP

実施例 118

3-ヒドロキシ-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニル-4-キナゾリニルアミノ)-N, N-ジプロピルプロパンアミドの製造

(1) 実施例 102 における 2-アミノ-N, N-ジプロピルアセトアミドの代わりに、2-アミノ-3-ベンジルオキシ-N, N-ジプロピルプロパンアミド 4.1 g を用い、実施例 102 と同様に反応・処理し、3-ベンジルオキシ-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニル-4-キナゾリニルアミノ)-N, N-ジプロピルプロパンアミド 3.4 g を油状物として得た。

(2) 上記生成物 3.0 g、酢酸 100 ml 及び 10% パラジウム炭素 1.0 g の混合物を水素雰囲気下 60°C で 6 時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧で濃縮

- 74 -

し、ジエチルエーテルから再結晶して目的物2.0 gを得た。 融点 119～120℃

実施例 119～120

5 実施例102における2-アミノ-N, N-ジプロピルアセトアミドの代わりに、対応する原料化合物を用い、実施例102と同様に反応・処理し、以下の化合物を得た。

(実施例 119)

1- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニル-4-キナゾリニル) -
N, N-ジプロピル-2-ピロリジンカルボキサミド; 融点 123～124℃
10 (ジエチルエーテルから再結晶)

(実施例 120)

N- (4-クロロフェニル) -1- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-
フェニル-4-キナゾリニル) -N-メチル-2-ピロリジンカルボキサミド・
1/4水和物; 融点 80～82℃ (n-ヘキサンから再結晶)

15 実施例 121

2- (5-ニトロ-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) -N, N-ジプロ
ピルアセトアミドの製造

4-クロロ-5-ニトロ-2-フェニルピリミジン6.0 g、2-アミノ-N, N-
-ジプロピルアセトアミド6.0 g、トリエチルアミン5.2 g 及びイソプロパノール
20 70mlの混合物を6時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物にクロ
ロホルム及び水を加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥
後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ク
ロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶して目的物8.8 gを得た。 融
点 142～143℃

25 実施例 122

- 75 -

2- (5-アミノ-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) -N, N-ジプロピルアセトアミドの製造

実施例 1 2 1 で得られた 2- (5-ニトロ-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) -N, N-ジプロピルアセトアミド 1.9 g、エタノール 60ml 及び 10% パラジウム炭素 0.2 g の混合物を水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧で濃縮し、ジエチルエーテルから再結晶して目的物 1.5 g を得た。 融点 120~122℃

実施例 1 2 3

10 N-メチル-2- (5-ニトロ-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) -N-フェニルアセトアミドの製造

実施例 1 2 1 における 2-アミノ-N, N-ジプロピルアセトアミドの代わりに、2-アミノ-N-メチル-N-フェニルアセトアミド 7.3 g を用い、実施例 1 2 1 と同様に反応・処理し、生成物をエタノールから再結晶して目的物 10.1 g を得た。 融点 194~196℃

15 実施例 1 2 4

2- (5-アミノ-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) -N-メチル-N-フェニルアセトアミドの製造

20 実施例 1 2 3 で得られた 2- (5-ニトロ-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) -N-メチル-N-フェニルアセトアミド 5.5 g を実施例 1 2 2 と同様に反応・処理し、生成物をエタノールから再結晶して目的物の 1/4 水和物 4.8 g を得た。 融点 183~184℃

実施例 1 2 5

2- (5-アセチルアミノ-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) -N-メチル-N-フェニルアセトアミドの製造

25 実施例 1 2 4 で得られた 2- (5-アミノ-2-フェニル-4-ピリミジニル

- 76 -

アミノ) -N-メチル-N-フェニルアセトアミド3.6 g、無水酢酸10ml及びピリジン7mlの混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、1 N塩酸で洗浄し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶して目的物4.0 gを得た。融点 200~201℃

実施例 1 2 6

2 - (5-エトキシカルボニル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) -N, N-ジプロピルアセトアミドの製造

10 実施例 1 における 4-クロロ-5, 6-ジメチル-2-フェニルピリミジンの代わりに、4-クロロ-5-エトキシカルボニル-2-フェニルピリミジン6.0 gを用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、生成物をn-ヘキサンから再結晶して目的物を得た。融点 45~46℃

実施例 1 2 7

15 2 - (5-ヒドロキシメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) -N, N-ジプロピルアセトアミドの製造

実施例 1 2 6 で得られた 2 - (5-エトキシカルボニル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) -N, N-ジプロピルアセトアミド3.0 g、水素化ホウ素ナトリウム0.6 g、塩化リチウム0.7 g 及びテトラヒドロフラン20mlの混合物に無水エタノール30mlを0~5℃で滴下した。反応混合物を室温で5時間攪拌した後、0~5℃で1 N塩酸をpH 5になるまで加え、減圧で濃縮した。残留物に食塩水及びクロロホルムを加えクロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、イソプロパノールから再結晶して目的物2.0 gを得た。融点 167~168℃

- 77 -

実施例 128

2-〔2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-キナゾリニルオキシ〕-N, N-ジプロピルアセトアミドの製造

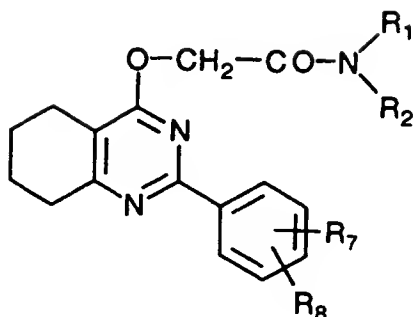
- 2-ヒドロキシ-N, N-ジプロピルアセトアミド1.8 g 及びジメチルホルムアミド20mlの混合物に0~5℃で約60%水素化ナトリウム（油性）0.5 g を加え、
5 0℃で1時間攪拌後、同温で4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン2.0 g を加え、室温で4時間攪拌した。クロロホルム及び氷水を加え、クロロホルム層を分取し、水洗した後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
10 に付し、クロロホルムで溶出・精製し、ジエチルエーテル及びn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して目的物2.2 g を得た。 融点 95~96℃

実施例 129~135

対応する原料化合物を用い、実施例128と同様に反応・処理し、表18で表される化合物を得た。

- 78 -

表 18



実施例	R ₁	R ₂	R ₇	R ₈	融点 (℃)	再結晶 溶媒
129	Pr	Pr	2-Cl	H	75-76	HX
130	Pr	Pr	3-Cl	H	100-101	HX
131	Pr	Pr	4-Cl	H	119-120	IP
132	Pr	Pr	2-F	4-F	93-94	HX
133	Bu	Bu	H	H	84-85	HX
134	Bu	Bu	4-F	H	90-91	HX
135	Bu	Bu	4-Cl	H	105-106	IP

実施例 136

10 2- (5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ) -N, N-ジプロピルアセトアミドの製造

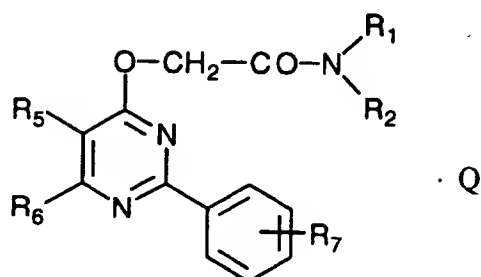
5, 6-ジメチル-2-フェニル-4- (3H) -ピリミジノン 1.5 g 及びジメチルホルムアミド 20ml の混合物に 0 ~ 5℃ で約 60% 水素化ナトリウム (油性) 0.3 g を加え、0℃ で 1 時間攪拌後、同温で 2-ブロモ-N, N-ジプロピルアセトアミド 1.67 g を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム及び氷水を加え、クロロホルム層を分取し、水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、n-ヘキサンから再結晶して目的物 2.2 g を得た。 融点 88 ~ 89℃

- 79 -

実施例 137～163

対応する原料化合物を用い、実施例 136 と同様に反応・処理し、表 19 で表される化合物を得た。

表 19



実施例	R ₅	R ₆	R ₁	R ₂	R ₇	Q	融点 (℃)	再結晶 溶媒
137	Me	Me	Pr	Pr	4-Cl		128-130	E-HX
138	Me	Me	Pr	Pr	4-F		131-133	A
139	Me	Me	Pr	Pr	4-OMe		87-88	HX
140	Me	Me	Pr	Pr	3-Cl		82-84	E-HX
141	Me	Me	Pr	Pr	4-CF ₃		109-111	HX
142	Me	Me	Pr	Pr	4-NO ₂		157-159	M
143	Me	Me	Me	Ph	H		138-139	IP
144	Me	Me	Me	Ph	4-Cl		159-161	A
145	Me	Me	Me	Ph	3-Cl		170-173	IP
146	Me	Me	Me	Ph	4-OMe		157-159	IP
147	Me	Me	Me	Ph	4-CF ₃		159-161	IP
148	Me	Me	Me	Ph	4-NO ₂		179-181	AC
149	Me	Me	Me	Ph-4-Cl	H		168-170	IP
150	Me	Me	Me	Ph-4-Cl	4-OMe		142-143	A
151	Me	Me	Et	Ph	H		130-132	IP
152	Me	Me	Et	Ph	4-Cl		170-171	A
153	Me	Me	Et	Ph	3-Cl		151-153	IP
154	Me	Me	Et	Ph	4-F		156-158	IP

表 19 の続き

実施例	R ₅	R ₆	R ₁	R ₂	R ₇	Q	融点 (℃)	再結晶 溶媒
155	Me	Me	Et	Ph	4-CF ₃		148-150	IP
156	Et	Me	Me	Ph-4-Cl	H		100-101	E-HX
157	Me	Et	Pr	Pr	H		62-63	HX
158	H	Ph	Pr	Pr	H		82-83	E
159	Me	Ph	Pr	Pr	H		78-79	HX
160	H	CF ₃	Pr	Pr	H		109-110	IP
161	-(CH ₂) ₄ -		Pr	Pr	H		92-93	E-HX
162	-(CH ₂) ₄ -		Me	Ph-4-Cl	H		140-141	IP
163	-(CH ₂) ₄ -		Me	Ph-4-Cl	4-Cl	1/4H ₂ O	200-202	A

5 実施例 164

N-エチル-2-[5, 6-ジメチル-2-(4-ニトロフェニル)-4-ピリミジニルオキシ]-N-フェニルアセトアミドの製造

実施例 136 における 5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-(3H)-ピリミジノン及び 2-プロモ-N, N-ジプロピルアセトアミドの代わりに、5, 6-ジメチル-2-(4-ニトロフェニル)-4-(3H)-ピリミジノン及び 2-プロモ-N-エチル-N-フェニルアセトアミドをそれぞれ用い、実施例 136 と同様に反応・処理し、生成物をアセトニトリルから再結晶して目的物を得た。 融点 189~190℃

実施例 165

15 2-[2-(4-アミノフェニル)-5, 6-ジメチル-4-ピリミジニルオキシ]-N-エチル-N-フェニルアセトアミドの製造

実施例 164 で得られた 2-[5, 6-ジメチル-2-(4-ニトロフェニル)-4-ピリミジニルオキシ]-N-エチル-N-フェニルアセトアミド 2.3 g

、5%パラジウム炭素0.4 g、エタノール 30 ml及びクロロホルム10 mlの混合物を水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧で濃縮し、アセトニトリルから再結晶して目的物の1/10水和物2.1 gを得た。

融点 183～185℃

5 実施例 166

2-(6-メチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ)-N,N-ジプロピルアセトアミドの製造

実施例 136における5,6-ジメチル-2-フェニル-4-(3H)-ピリミジノンの代わりに、6-メチル-2-フェニル-4-(3H)-ピリミジノンを用い、実施例 136と同様に反応・処理し、生成物をn-ヘキサンから再結晶して目的物を得た。 融点 68～69℃

実施例 167

2-(5-クロロ-6-メチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ)-N,N-ジプロピルアセトアミドの製造

15 実施例 166で得られた2-(6-メチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ)-N,N-ジプロピルアセトアミドを用い、実施例 89と同様に反応・処理し、生成物をイソプロパノールから再結晶して目的物を得た。 融点 90～91℃

実施例 168

20 2-(5-ブロモ-6-メチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ)-N,N-ジプロピルアセトアミドの製造

実施例 166で得られた2-(6-メチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ)-N,N-ジプロピルアセトアミドを用い、実施例 90と同様に反応・処理し、生成物をイソプロパノールから再結晶して目的物を得た。 融点 107～108℃

実施例 169

2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニル-4-キナゾリニルオキシ)-N, N-ジプロピルプロパンアミドの製造

実施例 136 における 5, 6-ジメチル-2-フェニル-4- (3H)-ピリミジノン及び 2-ブロモ-N, N-ジプロピルアセトアミドの代わりに、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニル-4- (3H)-キナゾリノン及び 2-ブロモ-N, N-ジプロピルプロパンアミドをそれぞれ用い、実施例 136 と同様に反応・処理し、生成物を n-ヘキサンから再結晶して目的物を得た。融点 73~74℃

10 実施例 170

3, 5-ジメチル-1- (5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ) アセチルピペリジンの製造

2- (5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ) 酢酸 1.2 g、3, 5-ジメチルピペリジン 0.7 g、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート (BOP 試薬) 2.26 g 及びジメチルホルムアミド 20 ml の混合物に 0~5℃ でトリエチルアミン 0.52 g を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム及び氷水を加え、クロロホルム層を分取し、水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、n-ヘキサンから再結晶して目的物 1.4 g を得た。

融点 100~101℃

実施例 171~173

実施例 170 における 3, 5-ジメチルピペリジンの代わりに対応する原料化合物を用い、実施例 170 と同様に反応・処理し、以下の化合物を得た。

25 (実施例 171)

- 83 -

2, 6-ジメチル-4-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ) アセチルモルホリン; 融点 123~124℃ (イソプロパノールから再結晶)

(実施例 172)

- 5 3, 5-ジメチル-1-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ) アセチルピペラジン・1/4 水和物; 融点 107~110℃ (ジエチルエーテル及びn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶)

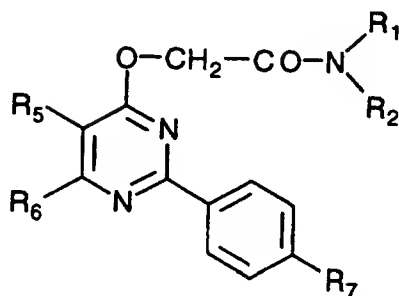
(実施例 173)

- 10 2, 3-ジヒドロ-1-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ) アセチル-1H-インドール; 融点 210~212℃ (アセトニトリルから再結晶)

実施例 174 ~ 188

対応する原料化合物を用い、実施例 170 と同様に反応・処理し、表 20 で表される化合物を得た。

表 20



実施例	R ₅	R ₆	R ₁	R ₂	R ₇	融点 (°C)	再結晶溶媒
174	Me	Me	Me	Me	H	128-129	IP
175	Me	Me	Et	Et	H	88-90	E-HX
176	Me	Me	Et	Et	Cl	148-149	IP
177	Me	Me	Bu	Bu	H	99-100	E-HX
178	Me	Me	Pr	Ph	H	151-152	IP
179	-(CH ₂) ₄ -		Et	Et	H	100-101	E-HX
180	-(CH ₂) ₄ -		Me	Ph	H	135-137	IP
181	-(CH ₂) ₄ -		Me	Ph	Cl	148-150	IP
182	-(CH ₂) ₄ -		Pr	Ph	H	158-160	IP
183	-(CH ₂) ₄ -		H	Ph-4-F	H	178-179	M
184	-(CH ₂) ₄ -		Me	Ph-4-F	H	164-165	IP
185	-(CH ₂) ₄ -		H	Ph-4-Cl	H	179-180	A
186	-(CH ₂) ₄ -		Me	Ph-2-Cl	H	165-166	A
187	-(CH ₂) ₄ -		Me	Ph-3-Cl	H	180-182	A
188	-(CH ₂) ₄ -		Me	CH ₂ Ph	H	91-92	E

実施例 189

2 - (5, 6 - ジメチル - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニルオキシ) - N - フェニルアセトアミドの製造

実施例 170 における 3, 5-ジメチルピペリジンの代わりにアニリンを用い、実施例 170 と同様に反応・処理し、生成物をイソプロパノールから再結晶して目的物を得た。 融点 212~213℃

実施例 190

- 5 N-シクロプロピルメチル-2-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ)-N-フェニルアセトアミドの製造

10 実施例 189 で得られた 2-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ)-N-フェニルアセトアミド 1.5 g 及びジメチルホルムアミド 30 ml の混合物に 0~5℃ で約 60% 水素化ナトリウム (油性) 0.2 g を加え、0℃ で 1 時間攪拌した。同温度で臭化シクロプロピルメチル 0.67 g を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液にクロロホルム及び氷水を加え、クロロホルム層を分取し、水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルム層を減圧で濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、イソプロパノールから再結晶して目的物 1.56 g を得た。 融点 119~121℃

15 実施例 191

N-アリル-2-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ)-N-フェニルアセトアミドの製造

20 実施例 190 における臭化プロピルメチルの代わりに臭化アリルを用い、実施例 190 と同様に反応・処理し、生成物をイソプロパノールから再結晶して目的物を得た。 融点 129~131℃

実施例 192~196

対応する原料化合物を用い、実施例 170 と同様に反応・処理し、以下の化合物を得た。

(実施例 192)

- 25 1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニル-4-キナゾリニルオキシ

- 86 -

シ) アセチル-3, 5-ジメチルピペリジン; 融点 134~135℃ (ジエチルエーテルから再結晶)

(実施例 193)

4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニル-4-キナゾリニルオキシ) アセチル-2, 6-ジメチルモルホリン; 融点 161~163℃ (イソプロパノールから再結晶)

(実施例 194)

1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニル-4-キナゾリニルオキシ) アセチル-*cis*-3, 5-ジメチルピペラジン・1/4 水和物; 融点 150~151℃ (ジエチルエーテルから再結晶)

(実施例 195)

4-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-キナゾリニルオキシ] アセチル-2, 6-ジメチルモルホリン; 融点 171~173℃ (イソプロパノールから再結晶)

15 (実施例 196)

1-[2-(4-クロロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-キナゾリニルオキシ] アセチル-*cis*-3, 5-ジメチルピペラジン・9/10 塩酸塩; 融点 265~268℃ (エタノールから再結晶)

実施例 197

20 *cis*-3, 5-ジメチル-1-[(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニル)-2-ピロリジンカルボニル] ピペラジンの製造

(1) 実施例 1 における 2-アミノ-N, N-ジプロピルアセトアミドの代わりに、プロリンベンジルエステル塩酸塩 4.0 g を用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、生成物をイソプロパノールから再結晶して 1-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニル)-2-ピロリジンカルボン酸 4.0 g を得た。 融点

25

- 87 -

90~92℃

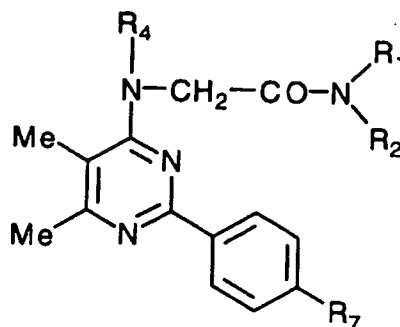
5 (2) 上記生成物3.8 g、エタノール100 ml及び10%パラジウム炭素1.0 gの混合物を水素雰囲気下、室温で8時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧で濃縮し、イソプロパノールから再結晶し、N-(5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニル) プロリン2.5 gを得た。融点 228~231℃

10 (3) 上記生成物1.2 g、cis-3, 5-ジメチルピペラジン0.6 g、BOP試薬1.97 g及びジメチルホルムアミド30mlの混合物に0~5℃でトリエチルアミン0.52 gを加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム及び氷水を加え、クロロホルム層を分取し、水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、ジエチルエーテルから再結晶して目的物の1/2水和物1.4 gを得た。融点 160~162℃

実施例 198～204

対応する原料化合物を用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、表 2 1 で表される化合物を得た。

表 2 1



実施例	R ₁	R ₂	R ₄	R ₇	融点 (℃)	再結晶溶媒
198	Et	Et	Me	Cl	131-132	IP
199	Pr	Pr	Me	Cl	84-86	HX
200*	Me	Ph	Me	Cl	139-140	IP
201	Et	Ph	Me	Cl	102-103	HX
202	Pr	Ph	Me	Cl	103-104	HX
203	-CH ₂ CH=CH ₂	Ph	Me	Cl	107-108	HX
204	H	Ph	H	Cl	205-206	A

* : 1 / 4 水和物

実施例 205

1 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジメチル - 4 - ピリミジニル]
 - N - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - 2 - ピロリジンカルボキサミドの
 製造

対応する原料化合物を用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、生成物をイソプロパノールから再結晶して目的物を得た。 融点 131～133℃

- 89 -

製剤例 1：錠剤の製造

	・ 2-〔2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ〕-N-メチル-N-フェニルアセトアミド	1 g
	・ 乳糖	84 g
5	・ トウモロコシデンプン	30 g
	・ 結晶セルロース	25 g
	・ ヒドロキシプロピルセルロース	3 g
	・ 軽質無水ケイ酸	0.7 g
	・ ステアリン酸マグネシウム	1.3 g
10	上記成分を常法により混合、造粒した後、1錠あたり145 mgで打錠、1000錠を製する。	

製剤例 2：錠剤の製造

	・ 2-〔5, 6-ジメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ピリミジニルアミノ〕-N, N-ジプロピルアセトアミド	25 g
15	・ 乳糖	70 g
	・ トウモロコシデンプン	20 g
	・ 結晶セルロース	25 g
	・ ヒドロキシプロピルセルロース	3 g
	・ 軽質無水ケイ酸	0.7 g
20	・ ステアリン酸マグネシウム	1.3 g

上記成分を常法により混合、造粒した後、1錠あたり145 mgで打錠、1000錠を製する。

製剤例 3：カプセル剤の製造

25	・ 2-〔2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ〕-N, N-ジプロピルアセトアミド	2 g
----	--	-----

- 90 -

	・乳糖	165 g
	・ トウモロコシデンプン	25 g
	・ ヒドロキシプロピルセルロース	3.5 g
	・ 軽質無水ケイ酸	1.8 g
5	・ ステアリン酸マグネシウム	2.7 g

常法により、上記成分を混合造粒し、顆粒 200 mg をカプセルに充填し、1000カプセルを製する。

製剤例 4： 散剤の製造

10	・ N- (4-クロロフェニル) -N-メチル-2- (5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) アセトアミド	10 g
	・乳糖	960 g
	・ ヒドロキシプロピルセルロース	25 g
	・ 軽質無水ケイ酸	5 g

常法により、上記成分を混合した後、散剤に製する。

15 製剤例 5： 注射剤の製造

	・ 2- {2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ} -N-メチル-N-フェニルアセトアミド	10 g
	・ エタノール	200 g
	・ HCO-60	2 g
20	・ クエン酸	10 g
	・ ソルビトール	50 g
	・ 水酸化ナトリウム	適量
	・ 注射用水	適量

全量 2000 ml

25	2- {2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジメチル-4-ピリミジニルア
----	---

- 91 -

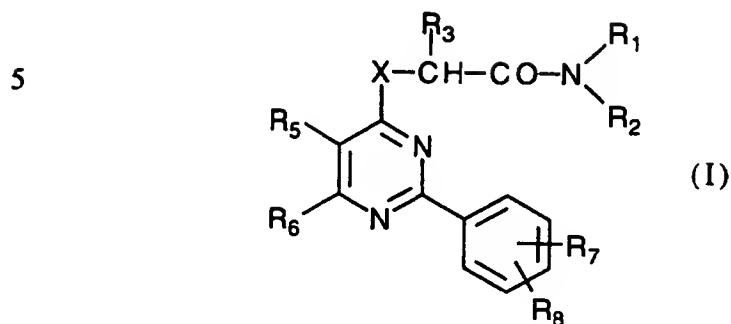
- ミノ] -N-メチル-N-フェニルアセトアミドをエタノール及びHCO-60の混合液に溶解し、これに適量の注射用水に加え、クエン酸及びソルビトールを添加後、水酸化ナトリウムでpH値を4.5に調整し、注射用水を加えて全量調製する。この溶液をメンブランフィルター(0.22 μ m)で濾過し、濾液を2mlアンプル中に充填し、次いでこれを121℃で20分間滅菌する。

産業上の利用可能性

- 以上説明したように、式(I)で表される本発明の化合物及びその生理的に許容される酸付加塩は、末梢型BZ ω ₃受容体に対して選択的でかつ顕著な親和性を示すと共に、動物試験でも抗不安作用、抗てんかん作用等の優れた薬理作用を示すので、不安関連疾患(神経症、心身症、その他の不安障害)、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患、狭心症、高血圧症などの循環器系疾患の治療薬及び予防薬として有用である。また、式(I)で表される本発明の化合物及びその生理的に許容される酸付加塩は、多発性硬化症などの免疫性神経疾患、或いはリウマチなどの免疫性炎症疾患の治療薬及び予防薬として期待される。

請 求 の 範 囲

1. 下記式 (I)

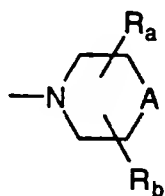


10 [式中、Xは-O-又は-NR₄-を意味し、

R₁は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はシクロアルキル（低級）アルキル基を意味し、

R₂は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基又は非置換もしくは置換フェニル（低級）アルキル基を意味するか、或いはR₁及びR₂

15 は隣接する窒素原子と一緒に下記式で表される基を形成し、



20 (式中、Aは単結合、-CH₂-、-O-又は-NH-を意味し、R_a及びR_bは同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を意味するか、或いはAが単結合で、R_a及びR_bがそれぞれ2位及び3位に位置するとき、2位及び3位の炭素原子とR_a及びR_bと一緒にフェニル環を形成してもよい)

R₃は水素原子、低級アルキル基又はヒドロキシ（低級）アルキル基を意味し、

R₄は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、或いはR₃及びR₄はそれらが結合する炭素原子及び窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジン又は2, 3-ジヒドロ-1H-インドール環を形成し、

R₅は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ヒドロキシ（低級）アルキル基、非置換もしくは置換ベンジルオキシ（低級）アルキル基、アシルオキシ

- 5 (低級)アルキル基、低級アルコキシ（低級）アルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、アミノ（低級）アルキル基、ニトロ基、カルバモイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、カルボキシル基、保護されたカルボキシル基、
- 10 カルボキシ（低級）アルキル基又は保護されたカルボキシ（低級）アルキル基を意味し、

R₆は水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基又は非置換もしくは置換フェニル基を意味するか、或いはR₅及びR₆は一緒になって-(CH₂)_n-（ここにおいて、nは3, 4, 5又は6を意味する）を形成し、

- 15 R₇は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、シアノ基又はニトロ基を意味し、

R₈は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する]

- 20 で表される酢酸アミド誘導体及びその生理的に許容される酸付加塩。

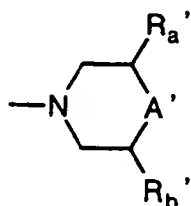
2. R₅が水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ（低級）アルキル基、ハロゲン原子、アミノ基、アシルアミノ基、ニトロ基または保護されたカルボキシル基である請求の範囲1記載の化合物。

3. R₁およびR₂が同一または異なってそれぞれ低級アルキル基であるか、R₁

- 94 -

が低級アルキル基、低級アルケニル基またはシクロアルキル（低級）アルキル基であり、 R_2 が非置換もしくは置換フェニル基であるか、或いは R_1 及び R_2 が隣接する窒素原子と一緒に下記式

5



（式中、 A' は $-CH_2-$ 又は $-O-$ を意味し、 R_a' 及び R_b' は同一又は異なって低級アルキル基を意味する）で表される基を形成し、および R_5 が水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ（低級）アルキル基、ハロゲン原子、アミノ基、アシルアミノ基、ニトロ基または保護されたカルボキシル基である請求の範囲 1 記載の化合物。

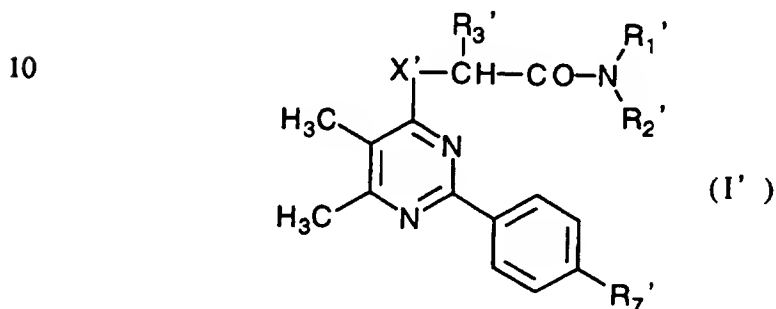
4. R_1 および R_2 が同一または異なってそれぞれメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基であるか、あるいは R_1 がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、アリル基またはシクロプロピルメチル基で、 R_2 がフェニル基又はハロゲンもしくはメトキシで置換されたフェニル基であり、 R_3 が水素原子であり、 R_5 が水素原子、メチル基、エチル基又はヒドロキシメチル基であって、 R_6 がメチル基又はフェニル基であるか、或いは R_5 及び R_6 が一緒になって $-(CH_2)_4-$ を形成し、 R_7 が水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基又はニトロ基であり、 R_8 が水素原子である請求の範囲 1 記載の化合物。

5. X が $-O-$ 又は $-NR_4'$ であり、 R_1 及び R_2 が同一又は異なってエチル基、プロピル基又はブチル基であるか、或いは R_1 がメチル基、エチル基、プロピ

- 95 -

ル基、アリル基またはシクロプロピルメチル基で、 R_2 がフェニル基、ハロゲン
 フェニル基又はメトキシフェニル基であり、 R_3 が水素原子で、 R_4' が水素原
 子、メチル基又はエチル基であるか、或いは R_3 及び R_4' がそれらが結合する炭
 素原子及び窒素原子と一緒にあってピロリジン又は2, 3-ジヒドロ-1H-イ
 5 ンドール環を形成し、 R_7 が水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基、トリフルオロ
 メチル基、アミノ基又はニトロ基であり、 R_8 が水素原子である請求の範囲4記載
 の化合物。

6. 下記式 (I'))



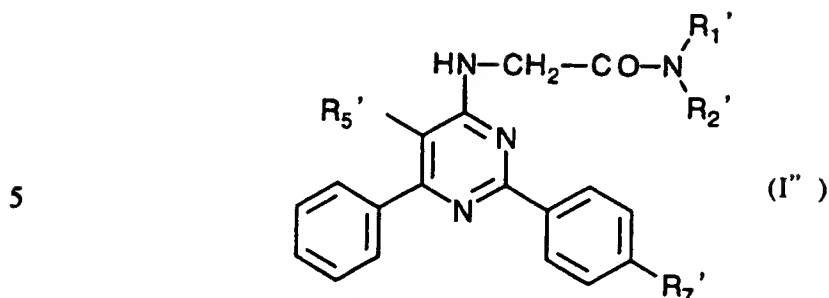
15 (式中、 X' は $-O-$ 又は $-NR_4''-$ を意味し、 R_1' 及び R_2' は共にエチル
 基又はプロピル基を意味するか、或いは R_1' はメチル基、エチル基、プロピル
 基、アリル基またはシクロプロピルメチル基を、 R_2' はフェニル基又は4-ハロ
 ゲノフェニル基又は4-メトキシフェニル基を意味し、 R_3' は水素原子を意味
 し、 R_4'' が水素原子、メチル基又はエチル基を意味し、 R_7' は水素原子、ハロゲ
 20 ン原子、メトキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基又はニトロ基を意味す
 る)

で表される酢酸アミド誘導体又はその生理的に許容される酸付加塩。

7. X' が $-NH-$ である請求の範囲6記載の化合物。

8. X' が $-O-$ である請求の範囲6記載の化合物。

9. 下記式 (I'')



(式中、 R_1' および R_2' は共にエチル基またはプロピル基を意味するか、あるいは R_1' はメチル基、エチル基、プロピル基、アリル基またはシクロプロピルメチル基を、 R_2' はフェニル基又は4-ハロゲンフェニル基又は4-メトキシフェニル基を意味し、 R_5' は水素原子、メチル基又はエチル基を意味し、 R_7' は水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基又はニトロ基を意味する)

10

で表される酢酸アミド誘導体又はその生理的に許容される酸付加塩。

10. 2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ]-N,N-ジエチルアセトアミド、

15

N-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-(5,6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)アセトアミド、

2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ]-N-(4-フルオロフェニル)-N-メチルアセトアミド、

20 2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ]-N-(4-メトキシフェニル)-N-メチルアセトアミド、

2-(5,6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)-N-フェニル-N-プロピルアセトアミド、及び

25 2-[2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジメチル-4-ピリミジニルアミノ]-N-エチル-N-フェニルアセトアミドから選ばれるいずれかの化合物

- 97 -

又はその生理的に許容される酸付加塩。

1 1. 2- (5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ) -
N, N-ジプロピルアセトアミド、

5 2- (2, 6-ジフェニル-4-ピリミジニルアミノ) -N, N-ジプロピル
アセトアミド、

2- [5, 6-ジメチル-2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -4-ピ
リミジニルアミノ] -N, N-ジプロピルアセトアミド、

N-エチル-2- [5, 6-ジメチル-2- (4-アミノフェニル) -4-ピ
リミジニルオキシ] -N-フェニルアセトアミド、

10 2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジメチル-4-ピリミジニルオ
キシ] -N-メチル-N-フェニルアセトアミド、及び

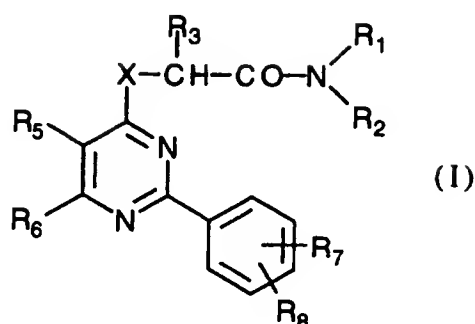
2- (5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ) -N-
フェニル-N-プロピルアセトアミドから選ばれるいずれかの化合物又はその生
理的に許容される酸付加塩。

15 1 2. 2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジメチル-4-ピリミジニ
ルアミノ] -N, N-ジプロピルアセトアミド又はその生理的に許容される酸付
加塩。

1 3. 2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジメチル-4-ピリミジニ
ルアミノ] -N-メチル-N-フェニルアセトアミド又はその生理的に許容され
20 る酸付加塩。

1 4. 後記 (a), (b), (c), (d) 又は (e) で示される方法により、
下記式 (I)

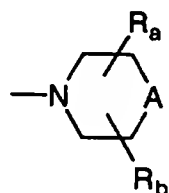
- 98 -



〔式中、Xは-O-又は-NR₄-を意味し、

R₁は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はシクロアルキル（低級）アルキル基を意味し、

10 R₂は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基又は非置換もしくは置換フェニル（低級）アルキル基を意味するか、或いはR₁及びR₂は隣接する窒素原子と一緒に下記式で表される基を形成し、



（式中、Aは単結合、-CH₂-、-O-又は-NH-を意味し、R_a及びR_bは同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を意味するか、或いはAが単結合で、R_a及びR_bがそれぞれ2位及び3位に位置するとき、2位及び3位の炭素原子とR_a及びR_bが一緒になってフェニル環を形成してもよい）

20

R₃は水素原子、低級アルキル基又はヒドロキシ（低級）アルキル基を意味し、

R₄は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、或いはR₃及びR₄はそれらが結合する炭素原子及び窒素原子と一緒に下記式で表される基を形成し、

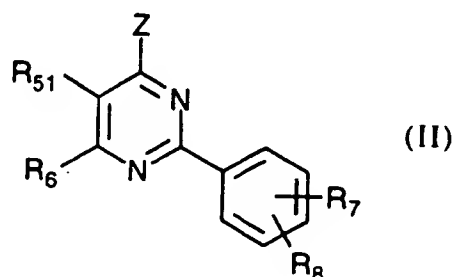
- 99 -

- R_5 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ヒドロキシ（低級）アルキル基、非置換もしくは置換ベンジルオキシ（低級）アルキル基、アシルオキシ（低級）アルキル基、低級アルコキシ（低級）アルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、アミノ（低級）アルキル基、ニトロ基、カルバモイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、カルボキシル基、保護されたカルボキシル基、カルボキシ（低級）アルキル基又は保護されたカルボキシ（低級）アルキル基を意味し、
- 5 R_6 は水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基又は非置換もしくは置換フェニル基を意味するか、或いは R_5 及び R_6 は一緒になって $-(CH_2)_n-$ （ここにおいて、 n は 3, 4, 5 又は 6 を意味する）を形成し、
- 10 R_7 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、シアノ基又はニトロ基を意味し、
- 15 R_8 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。]

で表される酢酸アミド誘導体、またはその生理的に許容される酸付加塩を製造する方法：

(a) 式 (I) において、 X が $-NR_4-$ である化合物の場合には、下記式

(II)

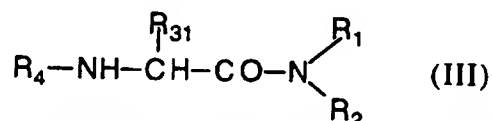


20

- 100 -

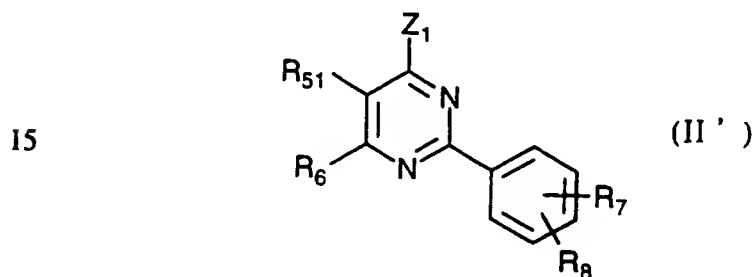
〔式中、Zは脱離原子又は脱離基を意味し、R₅₁はヒドロキシ（低級）アルキル基、アミノ基、アミノ（低級）アルキル基、カルボキシル基及びカルボキシ（低級）アルキル基が保護された形に置き換わることを除いて前掲R₅で定義したものと同一ものを意味し、R₆、R₇及びR₈は前掲に同一ものを意味する〕

5 で表される化合物と下記式 (III)



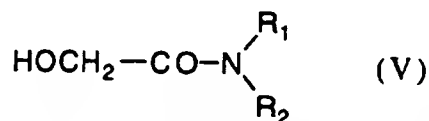
〔式中、R₃₁は水素原子、低級アルキル基又は保護されたヒドロキシ（低級）アルキル基を意味し、R₁、R₂及びR₄は前掲に同一ものを意味する〕

10 で表される化合物とを反応させ、必要に応じて生成物の保護基を脱離させ、
 (b) 式 (I) において、Xが-O-であり、R₃が水素原子である化合物の場合には、下記式 (II'))



〔式中、Z₁はハロゲン原子を意味し、R₅₁、R₆、R₇及びR₈は前掲に同一ものを意味する〕

20 で表される化合物と下記式 (V)

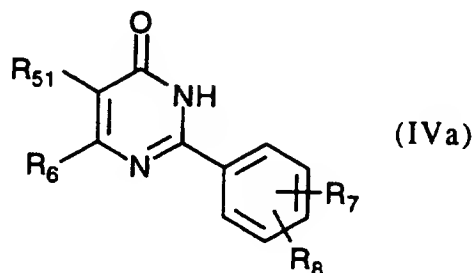


〔式中、R₁及びR₂は前掲に同一ものを意味する〕

で表される化合物とを反応させ、必要に応じて生成物の保護基を脱離させ、

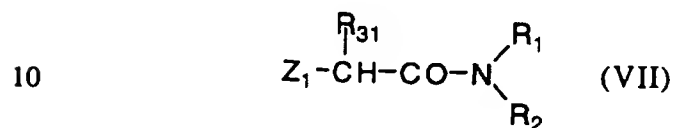
- 101 -

(c) 式 (I) において、X が -O- である化合物の場合には、下記式 (IVa)



(式中、 R_{51} 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は前掲に同じものを意味する)

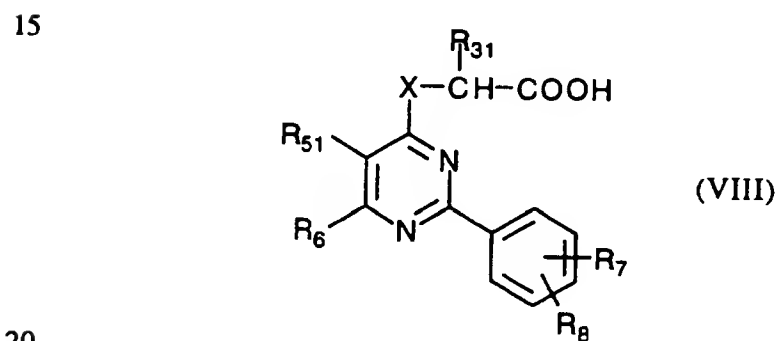
で表される化合物と下記式 (VII)



(式中、 Z_1 、 R_1 、 R_2 及び R_{31} は前掲に同じものを意味する)

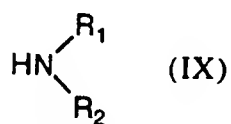
で表される化合物とを反応させ、必要に応じて生成物の保護基を脱離させ、

(d) 下記式 (VIII)



(式中、 X 、 R_{31} 、 R_{51} 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物又はその反応誘導体と、下記式 (IX)

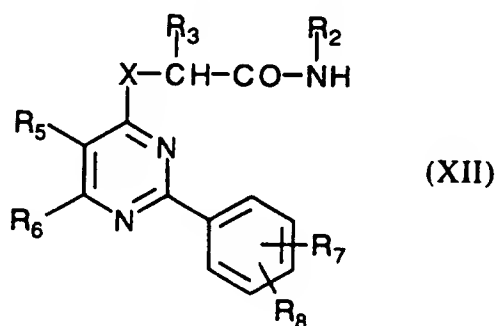


(式中、 R_1 及び R_2 は前掲に同じものを意味する)

- 102 -

で表される化合物とを反応させ、必要に応じて生成物の保護基を脱離させるか、
或いは

(e) 式 (I) において、 R_1 が低級アルキル基、低級アルケニル基又はシクロ
アルキル (低級) アルキル基である化合物の場合には、下記式 (XII)



(式中、 X 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物と下記式 (XIII)



15 (式中、 R_{11} は低級アルキル基、低級アルケニル基又はシクロアルキル (低級) アルキル基を意味し、 Z_1 は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物とを反応させ、必要に応じて生成物の保護基を脱離させ、さらに必要に応じてその生理的に許容される酸付加塩に変換する。

1 5. 請求の範囲 1 記載の酢酸アミド誘導体又はその生理的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する医薬組成物。

1 6. 請求の範囲 6 記載の酢酸アミド誘導体又はその生理的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する医薬組成物。

1 7. 請求の範囲 1 記載の酢酸アミド誘導体又はその生理的に許容される酸付加塩を有効成分とする不安関連疾患治療薬。

25 1 8. 請求の範囲 1 記載の酢酸アミド誘導体又はその生理的に許容される酸付加

塩の有効量を神経症、心身症などの不安関連疾患の患者に投与する不安関連疾患の治療方法。

19. 神経症、心身症などの不安関連疾患の患者の治療への請求の範囲1記載の酢酸アミド誘導体又はその生理的に許容される酸付加塩の使用。

5 20. 請求の範囲1記載の酢酸アミド誘導体またはその生理的に許容される酸付加塩を有効成分とする抗不安薬。

21. 請求の範囲1記載の酢酸アミド誘導体またはその生理的に許容される酸付加塩を有効成分とする免疫性炎症疾患治療薬。

22. 請求の範囲1記載の酢酸アミド誘導体又はその生理的に許容される酸付加塩の有効量を免疫性炎症疾患の患者に投与する免疫性炎症疾患の治療方法。

23. 免疫性炎症疾患の患者の治療への請求の範囲1記載の酢酸アミド誘導体又はその生理的に許容される酸付加塩の使用。

24. 2- (5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ) -N, N-ジプロピルアセトアミド、

15 2- (2, 6-ジフェニル-4-ピリミジニルアミノ) -N, N-ジプロピルアセトアミド、

2- [5, 6-ジメチル-2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -4-ピリミジニルアミノ] -N, N-ジプロピルアセトアミド、

2- [2- (4-アミノフェニル) -5, 6-ジメチル-4-ピリミジニルオキシ] -N-エチル-N-フェニルアセトアミド、

20 2- [2- (4-クロロフェニル) -5, 6-ジメチル-4-ピリミジニルオキシ] -N-メチル-N-フェニルアセトアミド、及び

2- (5, 6-ジメチル-2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ) -N-フェニル-N-プロピルアセトアミドから選ばれるいずれかの化合物又はその生理的に許容される酸付加塩を有効成分とする免疫性炎症疾患治療薬。

25

- 104 -

25. 2 - (5, 6 - ジメチル - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニルオキシ) -
N, N - ジプロピルアセトアミド、

2 - (2, 6 - ジフェニル - 4 - ピリミジニルアミノ) - N, N - ジプロピル
アセトアミド、

5 2 - [5, 6 - ジメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - ピ
リミジニルアミノ] - N, N - ジプロピルアセトアミド、

2 - [2 - (4 - アミノフェニル) - 5, 6 - ジメチル - 4 - ピリミジニルオ
キシ] - N - エチル - N - フェニルアセトアミド、

10 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジメチル - 4 - ピリミジニルオ
キシ] - N - メチル - N - フェニルアセトアミド、及び

2 - (5, 6 - ジメチル - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニルオキシ) - N -
フェニル - N - プロピルアセトアミドから選ばれるいずれかの化合物又はその生
理的に許容される酸付加塩の有効量を免疫性炎症疾患の患者に投与する免疫性炎
症疾患の治療方法。

15 26. 免疫性炎症疾患の患者の治療への 2 - (5, 6 - ジメチル - 2 - フェニル
- 4 - ピリミジニルオキシ) - N, N - ジプロピルアセトアミド、

2 - (2, 6 - ジフェニル - 4 - ピリミジニルアミノ) - N, N - ジプロピル
アセトアミド、

20 2 - [5, 6 - ジメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - ピ
リミジニルアミノ] - N, N - ジプロピルアセトアミド、

2 - [2 - (4 - アミノフェニル) - 5, 6 - ジメチル - 4 - ピリミジニルオ
キシ] - N - エチル - N - フェニルアセトアミド、

2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジメチル - 4 - ピリミジニルオ
キシ] - N - メチル - N - フェニルアセトアミド、及び

25 2 - (5, 6 - ジメチル - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニルオキシ) - N -

- 105 -

フェニル-N-プロピルアセトアミドから選ばれるいずれかの化合物又はその生理的に許容される酸付加塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00977

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D239/34, C07D239/42, A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D239/34, C07D239/42, A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR, 2263750, A (Delalande S.A.), October 10, 1975 (10. 10. 75) (Family: none)	1-17, 19-21, 23, 24, 26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 6, 1996 (06. 06. 96)

Date of mailing of the international search report

July 2, 1996 (02. 07. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00977

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18, 22, 25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions of claims 18, 22 and 25 pertain to methods for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 96/00977

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl' C 07 D 239/34, C 07 D 239/42, A 61 K 31/505

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl' C 07 D 239/34, C 07 D 239/42, A 61 K 31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	FR, 2 263 750, A (Delalande S. A.) 10. 10月. 1975 (10. 10. 75) (ファミリーなし)	1-17, 19- 21, 23, 24 26

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 06. 96

国際調査報告の発送日

02.07.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4C

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18、22、25 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲18、22、25の発明は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。